

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 5 mg tofasitinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 59,44 mg laktoosia.

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 10 mg tofasitinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 118,88 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tofasitinibi 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 7,9 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”JKI 5”.

Tofasitinibi 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 9,5 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”JKI 10”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Tofasitinibi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävästä vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle tai jotka eivät siedä niitä. Tofasitinibi voidaan antaa

monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Nivelpsoriaasi

Tofasitinibi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD) tai jotka eivät ole sietäneet sellaista hoitoa (ks. kohta 5.1).

Haavainen paksusuolitulehdus

Tofasitinibi on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata tofasitinibin käyttöaiheina olevien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Annostus

Nivelreuma ja nivelpsoriaasi

Suositusannos on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Annoksen muuttaminen

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos valmistetta käytetään yhdessä MTX:n kanssa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Suositusannos induktiohoitoon on 10 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 8 viikon ajan ja ylläpitohoitoon 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos potilas ei saa riittävää hyötyä hoidosta 8. hoitoviikkoon mennessä, induktioannosta 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), minkä jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla ei todeta hoidosta hyötyä 16. hoitoviikkoon mennessä, tofasitinibi-induktiohoito pitää lopettaa.

Joillakin potilailla (esim. potilailla, joilla hoito tuumorinekroositekijän [TNF] antagonisteilla on aiemmin epäonnistunut) on harkittava annoksen 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa käytön jatkamista ylläpito-hoidossa, jotta hoidosta saatava hyöty säilyy (ks. kohta 5.1).

Jos potilaan vaste tofasitinibin ylläpitohoitoon annoksella 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa heikkenee, hän voi hyötyä tofasitinibiannoksen suurentamisesta 10 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos potilas on saanut vasteen tofasitinibihoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan hoitokäytännön mukaisesti pienentää tai kortikosteroidihoito lopettaa.

Haavaisen paksusuolitulehduksen uusintahoito

Jos tofasitinibihoito on keskeytetty, hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita. Jos vaste on hävinnyt, voidaan harkita palaamista tofasitinibiannoksen 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa käyttöön. Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin enimmillään 1 vuoden ajaksi. Hoidon teho voidaan saavuttaa uudelleen 8. hoitoviikkoon mennessä käytettäessä annoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Hoidon keskeyttäminen ja lopettaminen

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, tofasitinibihoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Hoito voi olla tarpeen keskeyttää annosriippuvaisten laboratorioarvojen poikkeamien, kuten lymfopenian, neutropenian ja anemian, hoitamiseksi. Alla olevissa taulukoissa 1, 2 ja 3 on esitetty suositukset hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta laboratorioarvojen poikkeamien vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.4).

Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) on alle $0,75 \times 10^9/l$.

Taulukko 1. Matala absoluuttinen lymfosyyttimäärä

Matala absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (solumäärä $\times 10^9/l$)	Suositus
B-Lymf $\geq 0,75$	Annos pidetään ennallaan.
B-Lymf 0,50–0,75	Jos lymfosyyttimäärä pysyy pitkään tällä välillä (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, kunnes B-Lymf on yli 0,75. Tofasitinibi 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä tofasitinibiannokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tofasitinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Kun B-Lymf on yli 0,75, jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
B-Lymf $< 0,5$	Jos laboratorioarvo varmistuu 7 päivän kuluessa tehdyssä uusintamäärityksessä, hoito on lopetettava.

Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) on alle $1,0 \times 10^9/l$.

Taulukko 2. Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä

Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ⁹ /l)	Suositus
B-Neut > 1,0	Annos pidetään ennallaan.
B-Neut 0,5–1,0	Jos neutrofiilimäärä pysyy pitkään tällä välillä (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, kunnes B-Neut on yli 1,0. Tofasitinibi 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä tofasitinibiannokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tofasitinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Kun B-Neut on yli 1,0, jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
B-Neut < 0,5	Jos laboratorioarvo varmistuu 7 päivän kuluessa tehdyssä uusintamäärityksessä, hoito on lopetettava.

Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden hemoglobiiniarvo on alle 90 g/l.

Taulukko 3. Matala hemoglobiiniarvo

Matala hemoglobiiniarvo (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (g/l)	Suositus
Laskenut ≤ 20 g/l lähtötasosta ja pitoisuus on ≥ 90 g/l	Annos pidetään ennallaan.
Laskenut > 20 g/l lähtötasosta tai pitoisuus on < 80 g/l (varmistettu uusintamäärityksellä)	Hoito on keskeytettävä, kunnes hemoglobiiniarvo on korjautunut normaaliksi.

Läkkeiden väliset yhteisvaikutukset

Jos potilas käyttää voimakkaita sytokromin P450 (CYP) 3A4 estäjiä (esim. ketokonatsolia) tai jos potilas käyttää samanaikaisesti yhtä tai useampaa lääkevalmistetta, joista aiheutuu sekä CYP3A4:n toiminnan kohtalainen estyminen että CYP2C19:n toiminnan voimakas estyminen (esim. flukonatsoli), tofasitinibin kokonaisvuorokausiannos on pienennettävä puoleen seuraavasti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5):

- Tofasitinibiannos 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kerran vuorokaudessa.
- Tofasitinibiannos 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Erytisyryhmät

Iäkkäät

65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. 75-vuotiaista ja vanhemmista potilaista on vähän tietoja.

Maksan vajaatoiminta

Taulukko 4. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

Maksan vajaatoiminta	Luokitus	Annoksen muuttaminen
Lievä	Child–Pugh A	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskivaikea	Child–Pugh B	Annos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).
Vaikea	Child–Pugh C	Tofasitinibia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 5. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

Munuaisten vajaatoiminta	Kreatiniinipuhdistuma	Annoksen muuttaminen
Lievä	50–80 ml/min	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskivaikea	30–49 ml/min	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikea	< 30 ml/min	Annos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella myös hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Tofasitinibin turvallisuutta ja tehoa lasten (0-vuotiaat – < 18-vuotiaat) hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tofasitinibi otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia, tofasitinibitabletit voidaan murskata ja antaa veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tuberkuloosi, vakavat infektiot, kuten sepsis tai opportunisti-infektiot (ks. kohta 4.4).

- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Tofasitinibin annostus 10 mg kahdesti vuorokaudessa on vasta-aiheinen potilaille, joilla yksi tai useampi seuraavista kohdista täyttyy:

- Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvaushoitovalmisteiden käyttö
- Sydämen vajaatoiminta
- Aiempi laskimoveritulppa, joko syvä laskimotukos tai keuhkoveritulppa
- Perinnöllinen veren hyytymishäiriö
- Maligniteetti
- Potilaat, joille tehdään jokin suuri leikkaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikainen käyttö muiden lääketoimien kanssa

Tofasitinibia ei ole tutkittu yhdessä biologisten lääkkeiden, kuten TNF:n estäjien, interleukiini-1R:n (IL-1R) estäjien, IL-6R:n estäjien, CD20-antigeenin monoklonaalisten vasta-aineiden, IL-17:n estäjien, IL-12/IL-23:n estäjien, anti-integriinien, selektiivisten kostimulaation modulaattorien ja voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden, kuten atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin, siklosporiinin ja takrolimuusin, kanssa. Näiden samanaikaista käyttöä pitää välttää johtuen voimistuneeseen immunosuppression ja lisääntyneeseen infektioriskin mahdollisuudesta.

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa esiintyi haittavaikutuksia enemmän käytettäessä tofasitinibia yhdistelmänä metotreksaatin kanssa kuin käytettäessä tofasitinibia monoterapiana.

Tofasitinibin samanaikaista käyttöä yhdessä fosfodiesteriäsi 4:n estäjien kanssa ei ole tutkittu tofasitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Vakavat infektiot

Tofasitinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita bakteerien, mykobakteerien, invasiivisten sienten, virusten tai muiden opportunististen patogeenien aiheuttamia infektoita (ks. kohta 4.8). Aasian maantieteellisellä alueella on suurempi opportunisti-infektioiden riski (ks. kohta 4.8). Kortikosteroideja saavat nivelreumapotilaat saattavat olla alttiita infektoille.

Tofasitinibihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio, paikalliset infektiot mukaan lukien.

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista,

- jos potilaalla on toistuvia infektoita
- jos potilaalla on aiemmin ollut jokin vakava infektio tai opportunisti-infektio
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemisiä mykooseja
- jos potilaalla on perussairauksia, joiden vuoksi hän on alttiimpi infektoille.

Potilasta pitää seurata tarkoin tofasitinibihoidon aikana ja sen jälkeen infektoiden merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, opportunisti-infektio tai sepsis. Jos potilaalle kehittyy tofasitinibihoidon aikana uusi infektio, hänelle on tehtävä viipymättä kattavat immuunipuutteisiin potilaisiin sovellettavat diagnostiset kokeet, hoito asianmukaisella mikrobilääkkeillä on aloitettava ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Infektioiden ilmaantuvuus on iäkkäillä ja diabetespotilailla yleensä tavanomaista suurempi, joten iäkkäiden ja diabetespotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.8).

Infektioriski saattaa suurentua lymfopenian vaikeusasteen pahentuessa, joten potilaan infektioriskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon lymfosyttimäärä. Lymfopeniaan liittyvät hoidon lopettamista ja

lymfopenian seurantaan koskevat kriteerit esitetään kohdassa 4.2.

Tuberkuloosi

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista,

- jos potilas on altistunut tuberkuloosille
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemistä tuberkuloosia.

Potilas on tutkittava ja testattava piilevän ja aktiivisen infektion toteamiseksi ennen tofasitinibihoidon aloittamista sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti hoidon aikana.

Piilevää tuberkuloosia sairastavat potilaat (positiivinen testitulos) on hoidettava tavanomaisella mykobakteerilääkityksellä ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Tuberkuloosilääkitystä on myös harkittava ennen tofasitinibihoidon aloittamista, jos potilaan testitulos on negatiivinen, mutta potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi eikä sen riittävästä hoidosta voida varmistua, tai jos potilaan testitulos on negatiivinen, mutta hänellä on tuberkuloosi-infektion riskitekijöitä. Tuberkuloosin hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen konsultointia suositellaan päätöksenteon tueksi, kun selvitetään tuberkuloosihoidon tarkoituksenmukaisuutta yksittäiselle potilaalle. Potilasta on seurattava tarkoin tuberkuloosin merkkien ja oireiden kehittymisen havaitsemiseksi. Tämä koskee myös potilaita, joilla piilevän tuberkuloosin testitulos ennen hoidon aloittamista oli negatiivinen.

Virusten uudelleenaktivoituminen

Tofasitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin virusten uudelleenaktivoitumista ja herpesvirusten (esim. *Herpes zoster*) uudelleenaktivoitumista. Vyöruusun (*Herpes zoster*) riski vaikuttaa olevan muita suurempi tofasitinibihoitoa saaneilla

- japanilaisilla tai korealaisilla potilailla
- potilailla, joiden B-Lymf on alle $1,0 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2)
- potilailla, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD)
- potilailla, joiden annostus on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tofasitinibin vaikutusta kroonisen virushepatiitin uudelleenaktivoitumiseen ei tiedetä. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, jotka osoittautuivat seulonnassa hepatiitti B- tai C-viruksen osalta positiivisiksi. Virushepatiitin seulonta pitää tehdä kliinisten ohjeistojen mukaisesti ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Syöpä ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Jos potilaalla on parhaillaan tai on aiemmin ollut jokin muu syöpä kuin onnistuneesti hoidettu ei-melanoottinen ihosyöpä, tofasitinibihoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen hoidon aloittamista. Hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava myös, jos harkitaan tofasitinibihoidon jatkamista potilaalle, jolle kehittyy jokin syöpä. Tofasitinibi saattaa vaikuttaa elimistön puolustusmekanismeihin syöpää vastaan.

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu lymfoomia. Nivelreumapotilailla, etenkin jos tauti on erittäin aktiivinen, saattaa olla muuta väestöä suurempi (jopa moninkertainen) lymfooman kehittymisen riski. Tofasitinibihoidon vaikutus lymfooman kehittymisen kannalta on epäselvä.

Muita kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittuja syöpiä olivat mm. keuhkosityöpä, rintasyöpä, melanooma, eturauhassyöpä ja haimasyöpä näihin kuitenkin rajoittumatta.

Tofasitinibihoidon vaikutusta syövän kehittymiselle ja kululle ei tunneta.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ei-melanoottista ihosyöpää (NMSC). Ei-melanoottisen ihosyövän riski saattaa olla tofasitinibia annostuksella 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saavilla potilailla suurempi kuin potilailla, jotka saavat 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla on tavanomaista suurempi ihosyöpäriski, säännöllistä ihon tutkimista suositellaan (ks. taulukko 6 kohdassa 4.8).

Keuhkoveritulppa

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä raportoinnissa on havaittu keuhkoveritulppia tofasitinibia saaneilla potilailla. Tofasitinibin annostus 10 mg kahdesti vuorokaudessa on vasta-aiheinen potilaille, joilla on korkea keuhkoveritulppien riski (ks. myös kohta 4.3). Muita riskitekijöitä, jotka on otettava huomioon arvioitaessa potilaan keuhkoveritulppariskiä, ovat potilaan korkeampi ikä, ylipaino, tupakointi ja liikkumattomuus.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Varovaisuutta suositellaan myös kroonista keuhkosairautta sairastavien tai aiemmin sairastaneiden potilaiden hoidossa, koska he saattavat olla alttiimpia infektioille. Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu kliinisissä nivelreumatutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen interstitiaalista keuhkosairautta (joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan), mutta Janus-kinaasi (JAK) inhibition merkitystä näissä tapahtumissa ei tiedetä. Aasialaisilla nivelreumapotilailla tiedetään olevan tavanomaista suurempi interstitiaalisen keuhkosairauden riski, joten tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Maha-suolikanavan perforaatio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioita, mutta Janus-kinaasin (JAK) eston merkitystä näiden tapausten ilmaantumiseen ei kuitenkaan tiedetä. Tofasitinibia on käytettävä varoen, jos potilaalla voi olla suurentunut maha-suolikanavan perforaatioiden riski (esim. divertikuliittia aiemmin sairastaneet potilaat, kortikosteroideja ja/tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti käyttävät potilaat). Jos potilaalle ilmaantuu uusia vatsaoireita ja -löydöksiä, potilas on tutkittava viipymättä, jotta maha-suolikanavan perforaatio voidaan todeta varhaisvaiheessa.

Sydän- ja verisuonitautien riski

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski. Tofasitinibihoitoa saavien potilaiden riskitekijöistä (esim. hypertensio, hyperlipidemia) on huolehdittava osana tavanomaista hoitoa.

Maksaentsyymit

Joillakin potilailla havaittiin tofasitinibihoidon yhteydessä tavanomaista yleisemmin maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8 maksaentsyymikokeet). Tofasitinibihoidon aloittamista on harkittava tarkkaan, jos potilaan alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) on kohonnut, sekä erityisesti silloin, kun tofasitinibihoito on aloitettu yhdessä potentiaalisten maksatoksisien lääkevalmisteiden, kuten MTX:n, kanssa. Hoidon aloittamisen jälkeen suositellaan seuraamaan maksa-arvoja säännöllisesti sekä tutkimaan kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien mahdollinen syy, jotta mahdollinen lääkkeestä aiheutuva maksavaurio tunnistetaan. Jos lääkkeen epäillä aiheuttaneen maksavaurion, tofasitinibin anto on keskeytettävä, kunnes tämä diagnoosi on suljettu pois.

Yliherkkyys

Myyntiin tulon jälkeen on ilmoitettu lääkeaineyliherkkyystapauksista, jotka liittyvät tofasitinibin antoon. Allergisia reaktioita kuten angioedeema ja urtikaria; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos

potilaalle kehittyä vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, tofasitinibihoito on heti keskeytettävä.

Laboratoriokokeiden tulokset

Lymfosyytit

Tofasitinibihoitoon liittyi suurentunut lymfopenian ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeeseen. Lymfosyyttimäärään alle $0,75 \times 10^9/l$ liittyi suurentunut vakavien infektioiden ilmaantuvuus. Tofasitinibihoidon aloittamista tai jatkamista ei suositella, jos potilaan lymfosyyttimäärä on varmistetusti alle $0,75 \times 10^9/l$. Lymfosyyttimäärä on määritettävä lähtötilanteessa, ja sen jälkeen sitä on seurattava kolmen kuukauden välein. Lymfosyyttimäärän perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Neutrofiilit

Tofasitinibihoitoon liittyi suurentunut neutropenian (neutrofiilejä alle $2,0 \times 10^9/l$) ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeeseen. Tofasitinibihoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan B-Neut on alle $1,0 \times 10^9/l$. B-Neut on määritettävä lähtötilanteessa ja uudelleen 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä tämän jälkeen 3 kuukauden välein. Neutrofiilien absoluuttisen määrän perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Hemoglobiini

Tofasitinibihoidon on todettu laskevan hemoglobiiniarvoja. Tofasitinibihoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan hemoglobiiniarvon on alle 90 g/l. Hemoglobiiniarvo on määritettävä lähtötilanteessa ja uudelleen 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä tämän jälkeen 3 kuukauden välein. Hemoglobiiniarvon perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Lipidien seuranta

Tofasitinibihoitoon liittyi lipidien, kuten kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesterolipitoisuuden, suurenemista. Suurimmat poikkeamat havaittiin yleensä 6 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Lipidit on määritettävä 8 viikon kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta. Potilaan hyperlipidemia on hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti. Tofasitinibiin liittyvä kohonnut kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus voidaan saada pienennettyä hoitoa edeltävälle tasolle statiinihoidolla.

Rokotukset

Kaikkien potilaiden rokotukset suositellaan päivittämään ajan tasalle voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen tofasitinibihoidon aloittamista. Elävien rokotteiden antamista tofasitinibihoidon aikana ei suositella. Päätettäessä elävien rokotteiden antamisesta ennen tofasitinibihoidon aloittamista on otettava huomioon kyseisen potilaan olemassa oleva immunosuppressio.

Profylaktisen *zoster*-rokotteen antoa on harkittava rokotussuositusten mukaisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa, ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD). Jos annetaan elävää *zoster*-rokotetta, sitä voidaan antaa vain potilaille, joiden tiedetään sairastaneen vesirokon tai joiden tiedetään olevan vesirokkovirukselle (*varicella zoster virus*, VZV) seropositiivisia. Jos vesirokon sairastaminen ei ole varmuudella todennettavissa, suositellaan VZV-vasta-aineiden testaamista.

Rokotus elävillä rokotteilla on annettava vähintään 2 viikkoa, mutta mieluiten 4 viikkoa, ennen kuin hoito tofasitinibilla aloitetaan tai voimassa olevien immunitettia muuntavia lääkevalmisteita koskevien rokotusohjeiden mukaisesti. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektiosta tofasitinibia saavilla potilailla ei ole saatavilla.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-

intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

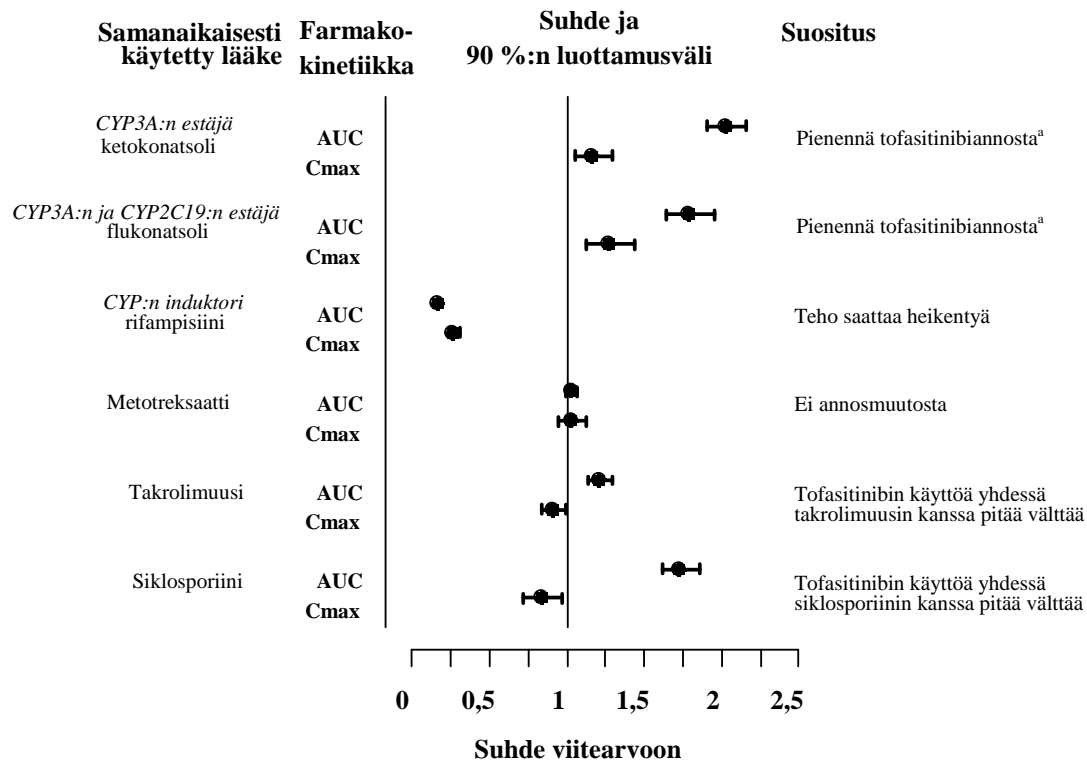
Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus tofasitinibin farmakokinetiikkaan

Tofasitinibi metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä, joten yhteisvaikutukset CYP3A4-entsyymiä estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden kanssa ovat todennäköisiä. Tofasitinibialtistus suurenee, kun sitä käytetään yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa tai kun yhden tai useamman lääkevalmisteen samanaikainen käyttö aiheuttaa CYP3A4:n kohtalaisen estymisen ja CYP2C19:n voimakkaan estymisen (esim. flukonatsoli) (ks. kohta 4.2).

Tofasitinibialtistus vähenee, jos samaan aikaan annetaan voimakkaita CYP:n induktoreja (esim. rifampisiinia). Pelkät CYP2C19:n estäjät tai P-glykoproteiinin estäjät eivät todennäköisesti muuta tofasitinibin farmakokinetiikkaa merkittävästi.

Ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä), flukonatsolin (kohtalainen CYP3A4:n ja voimakas CYP2C19:n estäjä), takrolimuusin (heikko CYP3A4:n estäjä) ja siklosporiinin (kohtalainen CYP3A4:n estäjä) samanaikainen käyttö suurensi tofasitinibin AUC-arvoa. Rifampisiini (voimakas CYP:n induktori) puolestaan pienensi tofasitinibin AUC-arvoa. Tofasitinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP:n induktorien (esim. rifampisiinin) kanssa saattaa johtaa kliinisen vasteen häviämiseen tai heikkenemiseen (ks. kuva 1). Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien ja tofasitinibin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ketokonatsolin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö suurensi tofasitinibin C_{max} -arvoa, kun taas takrolimuusi, siklosporiini ja rifampisiini pienensivät tofasitinibin C_{max} -arvoa. Metotreksaattien 15–25 mg samanaikainen käyttö kerran viikossa ei vaikuttanut nivelreumapotiililla tofasitinibin farmakokinetiikkaan (ks. kuva 1).

Kuva 1. Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tofasitinibin farmakokinetiikkaan



Huom.: Vertailuryhmä sai pelkästään tofasitinibia.

^a Tofasitinibiannos 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tofasitinibiannos 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Tofasitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Tofasitinibin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut terveillä vapaaehtoisilla naisilla ehkäisytablettien, levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin, farmakokinetiikkaan.

Tofasitinibin samanaikainen käyttö metotreksaattiannosten 15–25 mg kerran viikossa kanssa pienensi nivelreumapotilailla metotreksaatin AUC-arvoa 10 % ja huippupitoisuutta (C_{\max}) 13 %. Metotreksaattialtistus ei pienene siinä määrin, että se edellyttäisi muutoksia metotreksaatin yksilölliseen annostukseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tofasitinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Tofasitinibin on osoitettu olevan teratogeeninen rotilla ja kaniineilla, ja sen on osoitettu vaikuttavan synnytykseen sekä peri-/postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä tofasitinibin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää tofasitinibihoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa viimeisen annoksen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tofasitinibi ihmisen rintamaitoon. Tätä riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. Tofasitinibi erittyi imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä tofasitinibin käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Muodollisia tutkimuksia mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Tofasitinibi heikensi naarasrottien, mutta ei urosrottien, hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tofasitinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nivelreuma

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vakavat infektiot (ks. kohta 4.4). Tofasitinibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja vakavia infektiota ovat olleet keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu (*Herpes zoster*), virtsatieinfektiot, divertikuliitti ja umpilisäketulehdus. Tofasitinibihoidon yhteydessä raportoituja opportunisti-infektioita ovat olleet tuberkuloosi ja muut mykobakteeri-infektiot, *Cryptococcus*-infektiot, histoplasmoosi, ruokatorven kandidiaasi, usean dermatomin alueella esiintyvä vyöruusu (*Herpes zoster*), sytomegalovirusinfektio, BK-virusinfektio ja listerioosi. Joidenkin potilaiden tautimuoto on ollut pikemminkin disseminoitunut kuin paikallinen. Muita vakavia infektiota, joita ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa myös esiintyä (esim. koksidioidomykoosia).

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, ylähengitysteiden infektiot, nasofaryngiitti, ripuli, pahoinvointi ja hypertensio (ks. taulukosta 6 kaikkiin eripituisiin tutkimuksiin perustuvat haittavaikutukset).

Kaksoissokkoutettujen lume- tai metotreksaattikontrolloitujen tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana hoidon haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 3,8 % tofasitinibihoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita infektioita olivat vyöruusu (*Herpes zoster*) ja keuhkokuume.

Nivelpsoriaasi

Kaiken kaikkiaan aktiivista nivelpsoriaasia sairastaneiden tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tofasitinibihoitoa saaneiden nivelreumapotilaiden turvallisuusprofiilin kanssa,

Haavainen paksusuolitulehdus

Induktiotutkimuksissa tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, nasofaryngiitti, pahoinvointi ja nivelkipu.

Induktio- ja ylläpitoa koskevien tutkimusten tofasitinibi- ja lumelääkeryhmissä yleisimmät vakaviksi haittavaikutuksiksi luokitellut haittavaikutukset olivat ruoansulatuselimistön haittavaikutukset ja infektiot, ja yleisin vakava haittavaikutus oli haavaisen paksusuolitulehduksen paheneminen.

Haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon tofasitinibia saaneilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen nivelreumaa koskevaan käyttöaiheeseen tofasitinibia saaneiden potilaiden turvallisuusprofiiliin kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilaille ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, ja ne on esitetty elinjärjestelmäluokittain (System Organ Class = SOC) ja esiintyvyyden mukaan, ja ne on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Keuhkokuume Influenssa Vyöruusu (<i>Herpes zoster</i>) Virtsatieinfektio Sinuiitti Keuhkoputkitulehdus Nasofaryngiitti Nielutulehdus	Tuberkuloosi Divertikuliitti Pyelonefriitti Selluliitti Yskänrokko (<i>Herpes simplex</i>) Virusperäinen gastroenteriitti Virusinfektio	Sepsis Urosepsis Disseminoitunut tuberkuloosi Nekrotisoiva faskiitti Bakteremia Stafylokokki-bakteremia <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume Pneumokokki-keuhkokuume Bakteeri-keuhkokuume Enkefaliitti Atyyppinen mykobakteeri-infektio Sytomegalovirus-infektio Bakteeriperäinen artriitti	Keskushermoston tuberkuloosi Kryptokokkimeningiitti <i>Mycobacterium avium</i> -kompleksi-infektio	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Ei-melanoottiset ihosyövät			
Veri ja imukudos	Anemia	Leukopenia Lymfopenia Neutropenia			
Immuunijärjestelmä					Lääkeainelyliherkkyys* Angiooedeema* Urtikaria*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Dyslipidemia Hyperlipidemia Elimistön kuivuminen			
Psykkiset häiriöt		Unettomuus			
Hermosto	Päänsärky	Parestesiat			
Verisuonisto	Hypertensio				

Elinjärjestelmäluokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hengenahdistus Nenän sivuonteloiden tukkoisuus			
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Gastriitti Dyspepsia				
Maksa ja sappi		Rasvamaksa			
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Eryteema Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Tuki- ja liikuntaelims- tön kipu Nivelten turpoaminen Jännetulehdus			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Raajojen turvotus Uupumus				

Elinjärjestelmäluokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiini-kinääsipitoisuus	Suurentunut maksaentsyymi-pitoisuus Suurentunut transaminaasi-pitoisuus Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa Suurentunut gammaglutamyli-transferaasi-pitoisuus Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Suurentunut veren kolesteroli-pitoisuus Suurentunut LDL-pitoisuus Painon nousu			
Vammat ja myrkytykset		Nivelsiteen nyrjähdys Lihasten vaurio			

* Spontaanista haittavaikutusraportoinnista saatu tieto

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kaikki infektiot

Nivelreuma

Kontrolloiduissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 0–3 kuukauden aikana infektioiden esiintyvyys oli tofasitinibimonoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 616 potilasta) saaneilla potilailla 16,2 % (100 potilasta) ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 642 potilasta) saaneilla potilailla 17,9 % (115 potilasta) verrattuna 18,9 %:iin (23 potilasta) lumeryhmässä (yhteensä 122 potilasta).

Kontrolloiduissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), 0–3 kuukauden aikana infektioiden esiintyvyys oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja DMARD-hoitoa saaneilla potilailla (yhteensä 973 potilasta) 21,3 % (207 potilasta), ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja DMARD-hoitoa saaneilla potilailla (yhteensä 969 potilasta) 21,8 % (211 potilasta) verrattuna 18,4 %:iin (103 potilasta) lumevalmisteen ja DMARD-hoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä (yhteensä 559 potilasta).

Yleisimmin raportoituja infektiota olivat ylähengitysteiden infektiot (3,7 %) ja nasofaryngiitti (3,2 %).

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla kaikilla altistetuilla potilailla (yhteensä 4 867 potilasta) infektioiden kokonaisilmaantuvuus tofasitinibihoidon yhteydessä oli 46,1 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 43,8 potilasta, joilla oli tapahtumia, ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 47,2). Monoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla (yhteensä 1 750) ilmaantuvuus oli 48,9 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 41,9. Yhdistelmähoitona DMARD-lääkkeitä saaneet potilaat: 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden (yhteensä 3 117) ilmaantuvuus oli 41,0 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 50,3.

Haavainen paksusuolitulehdus

Satunnaistetuissa 8 viikkoa kestäneissä vaiheen 2/3 induktiotutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi infektiota, oli tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 21,1 % (198 potilasta) verrattuna 15,2 %:iin (43 potilasta) lumeryhmässä. Satunnaistetussa 52 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 ylläpitotutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi infektiota, oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 35,9 % (71 potilasta) ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 39,8 % (78 potilasta) verrattuna 24,2 %:iin (48 potilasta) lumeryhmässä.

Tofasitinibihoidosta saadun koko hoitokokemuksen perusteella yleisimmin raportoitu infektio oli nasofaryngiitti, jota esiintyi 18,2 %:lla potilaista (211 potilaalla).

Tofasitinibihoidosta saadun koko hoitokokemuksen perusteella infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli 60,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden (49,4 %:lla potilaista; yhteensä 572 potilaalla).

Vakavat infektiot

Nivelreuma

6 kuukautta ja 24 kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibimonoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä vakavien infektioiden määrä oli 1,7 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Tofasitinibimonoterapiaa 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä määrä oli 1,6 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, vastaavasti lumeryhmässä 0 ja metotreksaattiryhmässä 1,9.

6, 12 tai 24 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla vakavien infektioiden määrä oli 3,6 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla vastaavasti 3,4 ja lumelääkettä yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla 1,7.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla kaikilla altistetuilla potilailla vakavien infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,4 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 3,0. Yleisimpiä vakavia infektiota olivat mm. keuhkokuume, vyöruusu (*Herpes zoster*), virtsatieinfektio, selluliitti, gastroenteriitti ja divertikuliitti. Opportunisti-infektioita on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Haavainen paksusuolitulehdus

Vakavien infektioiden ilmaantuvuus ja tyyppi oli haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa yleisesti samankaltainen kuin nivelreumaa koskeneiden kliinisten tofasitinibilla tehtyjen tutkimusten monoterapiahoitoryhmissä raportoitiin.

Vakavat infektiot iäkkäillä potilailla

Nivelreumatutkimuksissa I–VI mukana olleista 4 271 potilaasta (ks. kohta 5.1) yhteensä 608 nivelreumapotilasta oli vähintään 65-vuotiaita, ja näistä 85 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Vakavien infektioiden esiintymistiheys vähintään 65-vuotiailla tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla oli

suurempi kuin alle 65-vuotiailla potilailla (vähintään 65-vuotiailla 4,8 vakavaa infektiota 100 potilasvuotta kohden versus alle 65-vuotiailla 2,4 vakavaa infektiota 100 potilasvuotta kohden). Koska infektioiden ilmaantuvuus on iäkkäillä yleensäkin suurempi, iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Virusten uudelleenaktivoituminen

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla, jotka ovat japanilaisia tai korealaisia, tai joilla on ollut nivelreuma pitkään ja jotka olivat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD), tai potilailla, joiden absoluuttinen lymfosyyttien määrä (B-Lymf) on alle $1,0 \times 10^9/l$, tai joiden tofasitinibiannos on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, saattaa olla suurentunut vyöruusun (*Herpes zoster*) riski (ks. kohta 4.4).

Laboratoriokokeet

Lymfosyytit

Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa varmistettua B-Lymf:n laskua alle $0,5 \times 10^9/l$ todettiin 0,3 %:lla potilaista ja B-Lymf $0,50-0,75 \times 10^9/l$ todettiin 1,9 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat).

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla varmistettua B-Lymf:n laskua alle $0,5 \times 10^9/l$ todettiin yhteensä 1,3 %:lla potilaista ja B-Lymf $0,50-0,75 \times 10^9/l$ todettiin 8,4 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat).

Varmistettuun B-Lymf:n laskuun alle $0,75 \times 10^9/l$ liittyi suurentunut vakavien infektioiden ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

Haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut B-Lymf:n muutokset olivat samankaltaisia kuin nivelreumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset.

Neutrofiilit

Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa varmistettua B-Neut-arvon laskua alle $1,0 \times 10^9/l$ esiintyi 0,08 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat). Varmistettua B-Neut-arvon laskua alle $0,5 \times 10^9/l$ ei havaittu missään hoitoryhmässä. Neutropenian ja vakavien infektioiden ilmaantuvuuden välillä ei esiintynyt selkeää yhteyttä.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla varmistetun B-Neut-arvon laskun ilmaantumistapa ja ilmaantuvuus olivat yhdenmukaiset kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa (ks. kohta 4.4).

Haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut B-Neut-arvon muutokset olivat samankaltaisia kuin nivelreumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset.

Maksaentsyymikokeet

Varmistettua maksaentsyymien nousua yli 3-kertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin nivelreumapotilailla melko harvoin. Jos näiden potilaiden maksaentsyymit olivat koholla, hoitoon tehtävät muutokset (esim. samanaikaisesti käytetyn tautiprosessia hidastavan reumalääkkeen (DMARD) annoksen pienentäminen, tofasitinibihoidon keskeyttäminen tai tofasitinibiannoksen pienentäminen) pienensivät maksaentsyymipitoisuutta tai normalisoivat pitoisuuden.

Nivelreumaa koskeneen vaiheen 3 monoterapiatutkimuksen kontrolloidussa osiossa (0–3 kuukautta) (tutkimus I, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden

havaittiin 1,65 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,41 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Tässä tutkimuksessa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 1,65 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,41 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneessa vaiheen 3 monoterapiatutkimuksessa (0–24 kuukautta) (tutkimus VI, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 7,1 %:lla metotreksaattia saaneista, 3,0 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 3,0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Tässä tutkimuksessa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 3,3 %:lla metotreksaattia saaneista, 1,6 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 1,5 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneiden vaiheen 3 tutkimusten, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), kontrolloidussa osiossa (0–3 kuukautta) (tutkimukset II–V, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista, 1,24 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 1,14 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Näissä tutkimuksissa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 0,72 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,5 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,31 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneissa pitkäkestoisissa monoterapiajatkotutkimuksissa ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 1,1 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja vastaavasti 1,4 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin alle 1 %:lla molemmissa sekä 5 mg että 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa potilasryhmissä.

Nivelreumaa koskeneissa pitkäkestoisissa jatkotutkimuksissa, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 1,8 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja vastaavasti 1,6 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin alle 1 %:lla molemmissa sekä 5 mg että 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa potilasryhmissä.

Haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibihoiton yhteydessä havaitut maksaentsyymikokeiden muutokset olivat samankaltaisia kuin nivelreumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset.

Lipidit

Lipidiarvojen (kokonais-, LDL- ja HDL-kolesteroli, triglyseridit) kohoamista tutkittiin nivelreumapotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa ensimmäisen kerran 1 kuukauden kuluttua tofasitinibihoiton aloittamisesta. Arvojen suurenemista havaittiin kyseisenä ajankohtana, ja ne pysyivät sen jälkeen vakaina.

Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa lipidien muutoksia esiintyi lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen saakka (6–24 kuukautta) seuraavasti:

- LDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 15 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 20 % ja 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 16 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 19 %.
- HDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 17 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi

kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 18 % ja 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 19 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 20 %.

Lipidipitoisuudet palasivat tofasitinibihoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltäneelle tasolle.

Sekä keskimääräisen LDL-kolesterolipitoisuuden suhde HDL-kolesterolipitoisuuteen (LDL/HDL) että apolipoproteiini B:n suhde ApoA1:een (ApoB/ApoA1) pysyivät tofasitinibihoidon saaneilla potilailla pääasiassa ennallaan.

Kontrolloidussa kliinisessä nivelreumatutkimuksessa kohonnut LDL-kolesterolipitoisuus ja ApoB vastasivat statiinihoitoon ja pienenevät hoitoa edeltäneelle tasolle.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla kohonnut lipidiparametrit olivat yhdenmukaisia kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut lipidipitoisuuden muutokset olivat samankaltaisia kuin nivelreumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan seuraamista haittavaikutusten merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Tofasitinibin yliannoksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä aina 100 mg:n kerta-annokseen saakka saadut farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että yli 95 % otetusta annoksesta oletetaan eliminoituvan 24 tunnin kuluessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA29

Vaikutusmekanismi

Tofasitinibi on voimakas, selektiivinen JAK-perheen estäjä. Tofasitinibi estää entsyymimäärityksissä kinaaseja JAK1, JAK2, JAK3 ja vähäisemmässä määrin kinaasia TyK2. Tofasitinibi on kuitenkin erittäin selektiivinen muiden ihmisen genomien kinaasien suhteen. Ihmisen soluissa tofasitinibi estää lähinnä kinaaseihin JAK3 ja/tai JAK1 liittyvää heterodimeeristen sytokiinireseptorien signaalinvälitystä, joka on funktionaalisesti selektiivisempää kuin sytokiinireseptorien JAK2-kinaasiparien kautta tapahtuva signaalinvälitys. Tofasitinibin aiheuttama JAK1:n ja JAK3:n estyminen heikentää interleukiinien (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) sekä tyypin I ja tyypin II interferonien signaalinvälitystä, mikä muuttaa immuunivastetta ja tulehdusvastetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tofasitinibihoitoon liittyi nivelreumapotilaiden pisimmillään 6 kuukautta kestäneen hoidon aikana verenkierrassa olevien luonnollisten tappajasolujen (NK) CD16/56+-annosriippuvaista vähenemistä, ja niiden vähenemisen arvioitiin olleen suurinta noin 8–10 viikon kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Nämä muutokset hävisivät tavallisesti 2–6 viikon kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Tofasitinibihoitoon liittyi annosriippuvaista B-solumäärän lisääntymistä. T-lymfosyyttien ja T-lymfosyyttien alaryhmien (CD3+, CD4+ ja CD8+) määrän muutokset verenkierrassa olivat vähäisiä ja epä johdonmukaisia.

Pitkäaikaishoidossa (tofasiitinibihoidon keston mediaani noin 5 vuotta) CD4+-määrän todettiin vähentyneen lähtötilanteesta 28 % (mediaani) ja CD8+-määrän 27 % (mediaani). Lyhytkestoisessa käytössä havaitusta vähenemisestä poiketen luonnollisten tappajasolujen CD16/56+ määrän todettiin lisääntyneen lähtötilanteesta 73 % (mediaani). CD19-positiivisten B-solujen määrän ei todettu enää lisääntyneen pitkäkestoisen tofasiitinibihoidon jälkeen. Kaikkien näiden lymfosyyttialaryhmien muutokset palautuivat hoidon tilapäisen keskeyttämisen jälkeen lähemmäs lähtötilannetta. Lymfosyyttialaryhmien määrien ja vakavien tai opportunisti-infektioiden tai vyöruusun (*Herpes zoster*) välisestä yhteydestä ei ollut näyttöä (lymfosyyttien absoluuttisen määrän seuranta, ks. kohta 4.2).

IgG-, IgM- ja IgA-kokonaispitoisuuden muutokset seerumissa olivat nivelreumapotilaiden 6 kuukautta kestäneen tofasiitinibihoidon aikana vähäisiä, annoksesta riippumattomia ja samankaltaisia kuin lumelääkkeen yhteydessä, mikä viittaa siihen, ettei systeemistä humoraalista suppressiota esiinny.

Nivelreumapotilaiden tofasiitinibihoidon jälkeen C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuden seerumissa havaittiin pienentyneen nopeasti, ja pitoisuus pysyi pienentyneenä koko hoidon ajan. Tofasiitinibihoidon yhteydessä havaitut CRP-muutokset eivät korjautuneet täysin 2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, mikä viittaa siihen, että farmakodynaaminen aktiivisuus kestää puoliintumisaikaa pidempään.

Rokotteita koskevat tutkimukset

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille aloitettiin tofasiitinibihoito 10 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumehoito, influenssarokotteeseen vasteen saaneiden lukumäärä oli sekä tofasiitinibiryhmässä (57 %) että lumehoittoa saaneissa ryhmässä (62 %) samankaltainen. Pneumokokki polysakkaridirokotteeseen vasteen saaneiden osuudet olivat seuraavat: 32 % sekä tofasiitinibi- että metotreksaattihoitoa saaneista potilaista, 62 % tofasiitinibimonoterapiaa saaneista potilaista, 62 % metotreksaattimonoterapiaa saaneista ja 77 % lumehoittoa saaneista. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta samankaltaisia tuloksia saatiin pitkäkestoista tofasiitinibihoitoa annoksina 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla tehdyssä erillisessä influenssa- ja pneumokokki polysakkaridirokotetutkimuksessa.

Peruslääkityksenä metotreksaattia saaneilla nivelreumapotilailla tehtiin kontrolloitu tutkimus, jossa heille annettiin heikennettyä elävää virusta sisältävää rokotetta (Zostavax[®]) 2–3 viikkoa ennen kuin heille aloitettiin 12 viikon tofasiitinibihoito annoksina 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumehoito. Sekä tofasiitinibi- että lumehoittoa saaneilla potilailla havaittiin 6 viikon hoidon jälkeen näyttöä humoraalisista ja soluvälitteisistä vasteista VZV:lle. Vasteet olivat samankaltaisia kuin 50-vuotiailla ja vanhemmilla terveillä vapaaehtoisilla. Erään potilaan, joka ei ollut sairastanut vesirokkoa ja jolla ei ollut hoidon alkaessa vesirokon vasta-aineita, havaittiin 16 päivää rokotuksen jälkeen vesirokkoviruskannan aiheuttama levinyt infektio. Tofasiitinibihoito lopetettiin, ja potilas toipui saatuaan hoitoa tavanomaisilla viruslääkeannoksilla. Kyseinen potilas sai myöhemmin voimakkaan, mutta viivästyneen, humoraalisen ja soluvasteen rokotteeseen (ks. kohta 4.4).

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma

Tofasitinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kuudessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa yli 18-vuotiailla aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla, joiden nivelreuma oli diagnosoitu käyttäen ACR (American College of Rheumatology) -kriteerejä. Taulukossa 7 esitetään oleelliset tiedot tutkimusten koasetelmasta ja potilaiden ominaisuuksista.

Taulukko 7. Vaiheen 3 kliiniset tutkimukset nivelreumapotilaille kaksi kertaa vuorokaudessa annetuilla 5 mg:n ja 10 mg:n tofasitinibiannoksilla

Tutkimukset	Tutkimus I (ORAL Solo)	Tutkimus II (ORAL Sync)	Tutkimus III (ORAL Standard)	Tutkimus IV (ORAL Scan)	Tutkimus V (ORAL Step)	Tutkimus VI (ORAL Start)	Tutkimus VII (ORAL Strategy)
Potilasryhmä	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Ei aiempaa MTX-hoitoa ^a	MTX-IR
Vertailuryhmä	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	MTX	MTX, ADA
Peruslääkitys	Ei hoitoa ^b	csDMARDit	MTX	MTX	MTX	Ei hoitoa ^b	3 rinnakkaisryhmää: <ul style="list-style-type: none"> • Tofasitinibi-monoterapia • Tofasitinibi + MTX • ADA + MTX
Keskeiset ominaisuudet	Monoterapia	Eri csDMARDit	Vaikuttava vertailuvalmiste (ADA)	Röntgenkuvaus	TNFi-IR	Monoterapia, vaikuttava vertailuvalmiste (MTX), röntgenkuvaus	Tofasitinibi joko MTX:n kanssa tai ilman MTX:ää verrattuna ADA:n ja MTX:n yhdistelmään
Hoitoa saaneiden potilaiden lkm	610	792	717	797	399	956	1 146
Tutkimuksen kokonaiskesto	6 kuukautta	1 vuosi	1 vuosi	2 vuotta	6 kuukautta	2 vuotta	1 vuosi
Muut ensisijaiset tehon päätetapahtumat ^c	Kuukausi 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Kuukausi 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Kuukausi 6: mTSS ACR70	Kuukausi 6: ACR50
Aika aktiiviseen hoitoon siirtymiseen (tofasitinibinokset 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	Kuukausi 3	Kuukausi 6 (lumehoitoa saaneet tutkittavat, joiden turvonneiden ja aristavien nivelten lukumäärä oli vähentynyt < 20 %, siirtyivät tofasitinibihoitoon 3 kuukauden hoidon jälkeen)			Kuukausi 3	NA	NA

^{a.} ≤ 3 viikottaista annosta (ei aiempaa metotreksaatti [MTX] -hoitoa).

^{b.} Malerialääkkeet olivat sallittuja.

^{c.} Muita ensisijaisia päätetapahtumia olivat: mTSS:n keskimääräinen muutos lähtötilanteesta; ACR20- tai ACR70-vasteen saaneiden tutkittavien prosenttiosuus; HAQ-DI-indeksin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta; DAS28-4(ESR) < 2,6 -indeksin (remission) saavuttaneiden tutkittavien prosenttiosuus.

mTSS = muokatut Total Sharp -pisteet (modified Total Sharp Score), ACR20(70) = American College of Rheumatology -vasteen paraneminen $\geq 20\%$ ($\geq 70\%$), DAS28 = taudin aktiivisuutta 28 nivelessä osoittava indeksi (Disease Activity Score 28 joints), ESR = lasko (Erythrocyte Sedimentation Rate), HAQ-DI = toimintakykyindeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD = tautiprosessia hidastava reumalääke (disease-modifying antirheumatic drug), IR = riittämätön vaste (inadequate responder), csDMARD = perinteinen synteettinen tautiprosessia hidastava reumalääke (conventional synthetic DMARD), TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä (tumour necrosis factor inhibitor), NA = ei sovellettavissa (not applicable), ADA = adalimumabi, MTX = metotreksaatti.

Kliininen vaste

ACR-vaste

Tutkimuksissa ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start ja ORAL Strategy ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteen saaneiden potilaiden prosenttiosuus tofasitinibihoitoa saaneista esitetään taulukossa 8. Kaikissa tutkimuksissa 5 mg:n tai 10 mg:n tofasitinibiannoksia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla esiintyi tilastollisesti merkitsevä ACR20-, ACR50-, tai ACR70-vaste tutkimuskuukausina 3 ja 6 verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (tai ORAL Start -tutkimuksessa metotreksaattiin verrattuna).

ORAL Strategy -tutkimuksen aikana vasteet, jotka saatiin 5 mg:lla tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä metotreksaatin kanssa, olivat numeerisesti samaa luokkaa kuin annettaessa 40 mg adalimumabia yhdessä metotreksaatin kanssa. Kummassakin näistä hoidoista vasteet olivat numeerisesti suuremmat kuin annettaessa 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Hoidon vaikutus oli samankaltainen riippumatta potilaan reumatekijätilanteesta, iästä, sukupuolesta, rodusta tai taudin tilanteesta. Vaikutus ilmaantui nopeasti (tutkimuksissa ORAL Solo, ORAL Sync ja ORAL Step vain 2 viikkoa), ja vaste parani edelleen hoidon jatkuessa. Tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ACR-kokonaisvasteen tavoin myös ACR-vasteen jokainen osa-alue parani johdonmukaisesti lähtötilanteesta verrattuna kaikissa tutkimuksissa lumelääkettä yhdessä metotreksaatin tai muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa saaneisiin potilaisiin (osa-alueita olivat aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin tekemä kokonaisarvio, toimintakykyä osoittava indeksi, kipuarvio ja CRP).

Taulukko 8. ACR-vasteen saaneiden potilaiden osuus (%)

ORAL Solo: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon					
Pääte- tapahtuma	Aika	Lumelääke N = 122	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk monoterapiana N = 241		Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk monoterapiana N = 243
ACR20	Kuukausi 3	26	60***		65***
	Kuukausi 6	NA	69		71
ACR50	Kuukausi 3	12	31***		37***
	Kuukausi 6	NA	42		47
ACR70	Kuukausi 3	6	15*		20***
	Kuukausi 6	NA	22		29
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon					
Pääte- tapahtuma	Aika	Lumelääke + DMARD(eja) N = 158	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + DMARD(eja) N = 312		Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + DMARD(eja) N = 315
ACR20	Kuukausi 3	27	56***		63***
	Kuukausi 6	31	53***		57***
	Kuukausi 12	NA	51		56
ACR50	Kuukausi 3	9	27***		33***
	Kuukausi 6	13	34***		36***
	Kuukausi 12	NA	33		42
ACR70	Kuukausi 3	2	8**		14***
	Kuukausi 6	3	13***		16***
	Kuukausi 12	NA	19		25
ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)					
Pääte- tapahtuma	Aika	Lumelääke N = 105	Tofasitinibi x 2/vrk + MTX 5 mg N = 198 10 mg N = 197		Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko + MTX N = 199
ACR20	Kuukausi 3	26	59***	57***	56***
	Kuukausi 6	28	51***	51***	46**
	Kuukausi 12	NA	48	49	48
ACR50	Kuukausi 3	7	33***	27***	24***
	Kuukausi 6	12	36***	34***	27**
	Kuukausi 12	NA	36	36	33
ACR70	Kuukausi 3	2	12**	15***	9*
	Kuukausi 6	2	19***	21***	9*
	Kuukausi 12	NA	22	23	17

ORAL Scan: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)				
Pääte- tapahtuma	Aika	Lumelääke + MTX N = 156	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 316	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX N = 309
ACR20	Kuukausi 3	27	55***	66***
	Kuukausi 6	25	50***	62***
	Kuukausi 12	NA	47	55
	Kuukausi 24	NA	40	50
ACR50	Kuukausi 3	8	28***	36***
	Kuukausi 6	8	32***	44***
	Kuukausi 12	NA	32	39
	Kuukausi 24	NA	28	40
ACR70	Kuukausi 3	3	10**	17***
	Kuukausi 6	1	14***	22***
	Kuukausi 12	NA	18	27
	Kuukausi 24	NA	17	26
ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän estäjään (TNF)				
Pääte- tapahtuma	Aika	Lumelääke + MTX N = 132	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 133	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX N = 134
ACR20	Kuukausi 3	24	41*	48***
	Kuukausi 6	NA	51	54
ACR50	Kuukausi 3	8	26***	28***
	Kuukausi 6	NA	37	30
ACR70	Kuukausi 3	2	14***	10*
	Kuukausi 6	NA	16	16
ORAL Start: Ei aiempaa metotreksaattihoitoa (MTX)				
Pääte- tapahtuma	Aika	MTX N = 184	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk monoterapia N = 370	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk monoterapia N = 394
ACR20	Kuukausi 3	52	69***	77***
	Kuukausi 6	51	71***	75***
	Kuukausi 12	51	67**	71***
	Kuukausi 24	42	63***	64***
ACR50	Kuukausi 3	20	40***	49***
	Kuukausi 6	27	46***	56***
	Kuukausi 12	33	49**	55***
	Kuukausi 24	28	48***	49***
ACR70	Kuukausi 3	5	20***	26***
	Kuukausi 6	12	25***	37***
	Kuukausi 12	15	28**	38***
	Kuukausi 24	15	34***	37***

ORAL Strategy: Riittämätön vaste MTX:iin				
Pääte-tapahtuma	Aika	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N = 384	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 376	Adalimumabi + MTX N = 386
ACR20	Kuukausi 3	62,50	70,48†	69,17
	Kuukausi 6	62,84	73,14†	70,98
	Kuukausi 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Kuukausi 3	31,51	40,96†	37,31
	Kuukausi 6	38,28	46,01†	43,78
	Kuukausi 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Kuukausi 3	13,54	19,41†	14,51
	Kuukausi 6	18,23	25,00†	20,73
	Kuukausi 12	21,09	28,99†	25,91

* p < 0,05, ** p < 0,001, ***p < 0,0001 lumelääkkeeseen verrattuna (metotreksaattiin verrattuna ORAL Start - tutkimuksessa)

† p < 0,05 – 5 mg tofasitinibia + MTX verrattuna 5 mg:aan tofasitinibia ORAL Strategy -tutkimuksessa (normaalit p-arvot ilman monivertailukorjausta)

N = analysoitujen tutkittavien lukumäärä, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology - vastekriteereiden perusteella todettu ≥ 20, 50, 70 %:n paraneminen, NA = ei sovellettavissa (not applicable), MTX = metotreksaatti.

DAS28-4(ESR)-vaste

Potilaiden taudin aktiivisuutta osoittavat Disease Activity Score (DAS28-4[ESR]) indeksit olivat vaiheen 3 tutkimusten lähtötilanteessa keskimäärin 6,1–6,7. Annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä havaittiin tutkimuskuukautena 3 DAS28-4(ESR)-indeksien pienentyneen merkittävästi lähtötilanteesta (keskimääräinen paraneminen) 1,8–2,0 ja annoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä vastaavasti 1,9–2,2 verrattuna lumehoitoon (0,7–1,1). DAS28-indeksillä osoitetun kliinisen remission (DAS28-4(ESR) < 2,6) saavuttaneiden potilaiden osuus tutkimuksissa ORAL Step, ORAL Sync ja ORAL Standard esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9: Tutkimuskuukausina 3 ja 6 DAS28-4(ESR) < 2,6 remission saavuttaneiden tutkittavien lukumäärä (%)

	Ajankohta	N	%
ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän (TNF) estäjään			
Tofasitinibi 5 mg x 2 + MTX	Kuukausi 3	133	6
Tofasitinibi 10 mg x 2 + MTX	Kuukausi 3	134	8*
Lumelääke + MTX	Kuukausi 3	132	2
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon			
Tofasitinibi 5 mg x 2	Kuukausi 6	312	8*
Tofasitinibi 10 mg x 2	Kuukausi 6	315	11***
Lumelääke	Kuukausi 6	158	3
ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)			
Tofasitinibi 5 mg x 2 + MTX	Kuukausi 6	198	6*
Tofasitinibi 10 mg x 2 + MTX	Kuukausi 6	197	11***
Adalimumabi 40 mg s.c. joka toinen viikko + MTX	Kuukausi 6	199	6*
Lumelääke + MTX	Kuukausi 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 verrattuna lumehoitoon, s.c. = ihon alle, N = analysoitujen tutkittavien lukumäärä, DAS28 = taudin aktiivisuutta 28 nivelessä osoittava pisteytys (Disease Activity Scale 28 joints), ESR = lasko (Erythrocyte Sedimentation Rate)

Röntgenologisesti todennettu vaste

Tutkimuksissa ORAL Scan ja ORAL Start rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estoa arvioitiin röntgenologisesti, ja se ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden ja nivelraon

kaventumista (JSN) kuvaavien pisteiden keskimääräisenä muutoksena tutkimuskuukausina 6 ja 12 lähtötilanteeseen nähden.

Tutkimuksessa ORAL Scan tofasitinibiannokset 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä peruslääkityksenä käytetyn metotreksaatin kanssa estivät tutkimuskuukausina 6 ja 12 rakenteellisten vaurioiden etenemistä tilastollisesti merkitsevästi enemmän lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään verrattuna. Tofasitinibiannosten 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja metotreksaatin yhdistelmän vaikutus rakenteellisten nivelvaurioiden keskimääräiseen etenemiseen oli samankaltainen (ei tilastollisesti merkitsevä). Eroosion ja JSN-pisteiden analyysi oli yhdenmukainen kokonaistulosten kanssa.

Lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 78 %:lla potilaista ei havaittu röntgenologista taudin etenemistä (mTSS-muutos enintään 0,5) tutkimuskuukautena 6 verrattuna 89 %:iin tofasitinibiannoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 87 %:iin tofasitinibiannoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä metotreksaatin kanssa saaneisiin potilaisiin. Kumpikin tulos oli lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään verrattuna merkitsevä.

Tutkimuksessa ORAL Start tofasitinibimonoterapia esti tutkimuskuukausina 6 ja 12 rakenteellisten vaurioiden etenemistä merkitsevästi enemmän metotreksaattiin verrattuna, kuten taulukossa 10 esitetään. Tämä vaikutus säilyi tutkimuskuukauteen 24 saakka. Eroosion ja JSN-pisteiden analyysit olivat yhdenmukaiset kokonaistulosten kanssa.

Metotreksaattiryhmässä 70 %:lla potilaista ei havaittu röntgenologisesti taudin etenemistä tutkimuskuukautena 6 verrattuna 83 %:iin tofasitinibiannoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 90 %:iin tofasitinibiannoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Kumpikin tulos oli metotreksaattiin verrattuna tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 10: Röntgenologiset muutokset tutkimuskuukausina 6 ja 12

	ORAL Scan: riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)				
	Lumelääke + MTX N=139 Keskiarvo (SD)^a	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N=277 Keskiarvo (SD)^a	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen^b (luottamusväli)	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX N=290 Keskiarvo (SD)^a	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen^b (luottamusväli)
mTSS ^c					
Lähtötilanne	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Kuukausi 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)
Kuukausi 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; -0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: Ei aiempaa MTX-hoitoa				
	MTX N = 168 Keskiarvo (SD)^a	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N = 344 Keskiarvo (SD)^a	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk Keskimääräinen ero metotreksaattiin^d (luottamusväli)	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk N = 368 Keskiarvo (SD)^a	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk Keskimääräinen ero metotreksaattiin^d (luottamusväli)
mTSS ^c					
Lähtötilanne	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Kuukausi 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)
Kuukausi 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)

^aSD = keskihajonta (Standard Deviation)

^bTofasitinibin ja lumelääkkeen erotuksen pienimmän neliösumman ero (95 %:n luottamusväli)

^cTutkimuskuukauden 6 ja tutkimuskuukauden 12 tiedot osoittavat keskimuutoksen lähtötilanteesta

^dTofasitinibin ja metotreksaatin erotuksen pienimmän neliösumman ero (95 %:n luottamusväli)

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Tofasitinibihoidon yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä HAQ-DI-indeksillä mitattuna. Tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla todettiin fyysisen toimintakyvyn merkittävästi suurempi paraneminen lumelääkkeeseen verrattuna lähtötilanteesta tutkimuskuukauteen 3 (tutkimukset ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Step) ja tutkimuskuukauteen 6 (tutkimukset ORAL Sync ja ORAL Standard). Tutkimuksissa ORAL Solo ja ORAL Sync tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti enemmän jo viikolla 2. HAQ-DI-indeksien muutokset lähtötilanteesta tutkimuksissa ORAL Standard, ORAL Step ja ORAL Sync esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11: HAQ-DI-indeksien muutos (LS mean) lähtötilanteesta tutkimuskuukautena 3

Lumelääke + MTX	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX	Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko + MTX
ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän (TNF) estäjään			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Lumelääke + DMARD(eja)	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + DMARD(eja)	Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + DMARD(eja)	
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p < 0,0001, tofasitinibi versus lumelääke + MTX, LS = pienimmät neliösummat, N = potilaiden lukumäärä, NA = ei sovellettavissa. HAQ-DI = toimintakykyindeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

Terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin Short Form Health Survey -kyselyllä (SF-36).

Tofasitinibiannoksia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden elämänlaatu oli parantunut lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna huomattavasti enemmän lähtötilanteesta tutkimusten ORAL Solo, ORAL Scan ja ORAL Step tutkimuskuukauteen 3 mennessä, mikä todettiin SF-36-kyselyn kaikissa 8 osiossa samoin kuin fyysisen osion yhteenvedossa (Physical Component Summary) ja henkisen osion yhteenvedossa (Mental Component Summary). Tutkimuksen ORAL Scan SF-36-kyselyssä todettu keskimääräinen paraneminen säilyi tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Väsymyksen (fatigue) vähenemistä arvioitiin kaikissa tutkimuksissa FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) -asteikolla tutkimuskuukautena 3. Väsymyksen todettiin kaikissa viidessä tutkimuksessa vähentyneen lähtötilanteesta huomattavasti enemmän 5 mg tai 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tutkimuksissa ORAL Standard ja ORAL Scan tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden FACIT-F-pisteiden keskimääräinen paraneminen säilyi tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Kaikissa tutkimuksissa unen laadun paranemista arvioitiin tutkimuskuukautena 3 nukkumiseen kohdistuvaa hoitotulosta arvioivan MOS-Sleep-mittarin (Medical Outcomes Study Sleep) univaikeuksia osoittavien yhteenvetopisteytysten Sleep Problems Index I ja II avulla. Tutkimuksissa ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Scan kummallakin asteikolla mitattuna unen laadun todettiin parantuneen lähtötilanteesta 5 mg tai 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla huomattavasti enemmän verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tutkimuksissa ORAL Standard ja ORAL Scan kummallakin asteikolla todettu keskimääräinen paraneminen säilyi tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Kliinisten vasteiden kesto

Hoidon tehon kesto arvioitiin pisimmillään kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa ACR20-, ACR50-, ACR70-vasteiden perusteella. HAQ-DI-indeksien ja DAS28-4(ESR)-indeksien keskimääräiset (mean) muutokset säilyivät kaikissa tofasitinibihoitoa saaneissa ryhmissä tutkimusten loppuun saakka.

Tofasitinibihoitoon tehon säilymisestä 7 vuoteen saakka on saatu näyttöä myös yhdestä käynnissä olevasta ja yhdestä päättyneestä avoimesta pitkäkestoisesta seurantatutkimuksesta.

Nivelpsoriaasi

Tofasitinibin tehoa ja turvallisuutta aikuispotilaiden aktiivisen (≥ 3 turvonnutta ja ≥ 3 aristavaa niveltä) nivelpsoriaasin (PsA) hoidossa on arvioitu 2 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa. Potilailla oli oltava aktiivinen läiskäpsoriaasi seulontakäynnillä. Kummassakin tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR20-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus ja HAQ-DI-indeksin muutos lähtötilanteesta tutkimuskuukauden 3 kohdalla.

Tutkimuksessa PsA-I (OPAL BROADEN) arvioitiin 422:ta potilasta, joiden aiempi vaste csDMARD-lääkkeeseen (MTX 92,7 %:lla potilaista) oli riittämätön (tehon puutteen tai intoleranssin vuoksi); 32,7 %:lla tämän tutkimuksen potilaista aiempi vaste > 1 csDMARD-lääkkeeseen tai 1 csDMARD-lääkkeeseen ja synteettiseen DMARD -täsmälääkkeeseen (tsDMARD) oli riittämätön. OPAL BROADEN tutkimuksessa aiempi TNF:n estäjähoito ei ollut sallittua. Kaikkien potilaiden hoitoon oli kuuluttava 1 samanaikainen csDMARD; 83,9 % potilaista sai samanaikaisesti MTX:ää, 9,5 % sulfasalatsiinia ja 5,7 % leflunomidia. Nivelpsoriaasin keston mediaani oli 3,8 vuotta. Lähtötilanteessa 79,9 %:lla potilaista oli entesiitti ja 56,2 %:lla daktyliitti. Tofasitinibihoitoon satunnaistetut potilaat saivat tofasitinibia joko 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 kuukauden ajan. Lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirrettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla sokkoutetusti ryhmiin, joista toinen sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja toinen tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tutkimuskuukauteen 12 asti. Adalimumabihoitoon (vaikuttavan vertailuvalmisteen ryhmä) satunnaistetut potilaat saivat 40 mg ihon alle joka toinen viikko 12 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa PsA-II (OPAL BEYOND) arvioitiin 394:ää potilasta, jotka olivat lopettaneet TNF:n estäjähoidon tehon puutteen tai intoleranssin vuoksi; 36,0 %:lla aiempi vaste > 1 biologiseen DMARD-lääkkeeseen oli ollut riittämätön. Kaikilla potilailla oli oltava 1 samanaikainen csDMARD; 71,6 % potilaista sai samanaikaisesti MTX:ää, 15,7 % sulfasalatsiinia ja 8,6 % leflunomidia. Nivelpsoriaasin keston mediaani oli 7,5 vuotta. Lähtötilanteessa 80,7 %:lla potilaista oli entesiitti ja 49,2 %:lla daktyliitti. Tofasitinibihoitoon satunnaistetut potilaat saivat joko 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 kuukauden ajan. Lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirrettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla sokkoutetusti tofasitinibiryhmiin, joista toinen sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja toinen tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tutkimuskuukauteen 6 asti.

Merkit ja oireet

Lumelääkkeeseen verrattuna tofasitinibihoito paransi nivelpsoriaasin joitakin merkkejä ja oireita merkitsevästi ACR20-vastekriteereillä arvioituna tutkimuskuukauden 3 kohdalla. Taulukossa 12 on esitetty tulokset tärkeistä teho koskeneista päätetapahtumista.

Taulukko 12: Kliinisen vasteen saavuttaneiden nivelpsoriaasipotilaiden osuus (%) ja keskimääräinen muutos lähtötilanteesta tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND

	Perinteinen synteettinen DMARD Riittämätön hoitovaste ^a (ei aiempaa TNFi- hoitoa)			Riittämätön vaste TNF:n estäjähoitoon ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Hoito- ryhmä	Lume- lääke	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk	Adalimumabi 40 mg ihon alle joka toinen viikko	Lume- lääke	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Kuukausi 3	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
Kuukausi 6	NA	59 %	64 %	NA	60 %
Kuukausi 12	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Kuukausi 3	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
Kuukausi 6	NA	38 %	42 %	NA	38 %
Kuukausi 12	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Kuukausi 3	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
Kuukausi 6	NA	18 %	30 %	NA	21 %
Kuukausi 12	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI ^f					
Kuukausi 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Kuukausi 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Kuukausi 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
Kuukausi 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Kuukausi 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Kuukausi 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Kuukausi 3	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Kuukausi 6	NA	46 %	55 %	NA	34 %
Kuukausi 12	NA	56 %	56 %	-	-

* Nominaalinen $p \leq 0,05$; ** nominaalinen $p < 0,001$; *** nominaalinen $p < 0,0001$ vaikuttavan hoidon suhteen verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuskuukauden 3 kohdalla.

Lyhenteet: BSA = BSA-arvo; ΔLEI = Leedsin entesiitti-indeksin (Leeds Enthesitis Index) muutos lähtötilanteesta; ΔDSS = daktyliitin vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän (Dactylitis Severity Score) muutos lähtötilanteesta; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology -vasteen paraneminen $\geq 20\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$; csDMARD = perinteinen synteettinen tautiprosessia hidastava reumalääke; N = satunnaistettujen ja hoidettujen potilaiden lukumäärä; NA = ei sovellettavissa, koska tietoja lumehoidosta on saatavilla vain tutkimuskuukauteen 3 asti, jolloin lumelääkettä saaneet siirrettiin saamaan joko tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa; TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä; PASI = psoriaasin pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaava indeksi (Psoriasis Area and Severity Index); PASI75 = PASI-indeksin paraneminen $\geq 75\%$.

^a Riittämätön vaste vähintään 1 csDMARD-lääkkeeseen tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.

^b Riittämätön vaste vähintään 1 TNF:n estäjään tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.

^c OPAL BEYOND -tutkimuksen kesto oli 6 kuukautta.

^d Saavutti globaalitilastollisen merkitsevyyden p-arvolla $\leq 0,05$ ennalta määritellyn alaspäin askeltavan testausproseduurin mukaisesti.

^e Saavutti tilastollisen merkitsevyyden ACR-perheessä (ACR50 ja ACR70) p-arvolla $\leq 0,05$ ennalta määritellyn alaspäin askeltavan (step down) testausproseduurin mukaisesti.

^f Potilaille, joilla pistemäärä lähtötilanteessa > 0 .

^g Potilaille, joilla lähtötilanteessa BSA $\geq 3\%$ ja PASI > 0 .

Lumelääkkeeseen verrattuna ACR20-vasteet olivat tutkimuskuukauden 3 kohdalla merkitsevästi suuremmat sekä niillä tofasitinibia 5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla, jotka eivät olleet

saaneet aiempaa TNF:n estäjähoitoa, että niillä, joiden vaste TNF:n estäjähoitoon oli riittämätön. Ikää, sukupuolta, rotua, lähtötilanteen tautiaktiivisuutta ja PsA:n alatyyppejä koskeneissa tutkimuksissa ei tunnistettu eroja tofasitinibivasteen suhteen. Niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli mutiloiva artriitti tai aksiaalinen tautimuoto, oli liian pieni merkityksellistä arviointia varten. Lumelääkkeeseen verrattuna ACR20-vasteen saaneiden osuus havaittiin kummassakin tutkimuksessa tilastollisesti merkitseväksi jo viikolla 2 (ensimmäinen lähtötilanteen jälkeinen arviointi) ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tutkimuksessa OPAL BROADEN vähäisen tautiaktiivisuuden (minimal disease activity, MDA) vaste saavutettiin 26,2 %:lla ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 25,5 %:lla adalimumabiryhmässä ja 6,7 %:lla lumelääkeryhmässä (tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa -hoidon ero lumelääkkeeseen verrattuna: 19,5 % [95 %:n luottamusväli: 9,9; 29,1]) tutkimuskuukauden 3 kohdalla. Tutkimuksessa OPAL BEYOND vähäinen tautiaktiivisuus saavutettiin 22,9 %:lla potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 14,5 %:lla lumelääkettä saaneilla potilailla. Ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ei kuitenkaan saavutettu nominaalista tilastollista merkitsevyyttä (hoitoero lumelääkkeeseen verrattuna 8,4 % [95 %:n luottamusväli: -1,0; 17,8] tutkimuskuukauden 3 kohdalla).

Röntgenologisesti todennettu vaste

Tutkimuksessa OPAL BROADEN rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä arvioitiin röntgenologisesti tutkimuskuukauden 12 kohdalla van der Heijde -muokattujen Sharpin kokonaispisteiden (van der Heijde modified Total Sharp Score, mTSS) avulla ja niiden potilaiden osuutena, joilla tauti oli röntgenologisesti edennyt (mTSS-suurenema lähtötilanteesta yli 0,5). Tutkimuskuukauden 12 kohdalla tauti ei ollut röntgenologisesti edennyt 96 %:lla potilaista, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, eikä 98 %:lla potilaista, jotka saivat adalimumabia 40 mg ihon alle joka toinen viikko (mTSS-suurenema lähtötilanteesta alle tai yhtä suuri kuin 0,5).

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

Fyysisen toimintakyvyn paranemista mitattiin HAQ-DI-indeksillä. Lumelääkkeeseen verrattuna fyysisen toimintakyvyn osoitettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla parantuneen lähtötilanteesta enemmän ($p \leq 0,05$) potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. taulukko 13).

Taulukko 13: HAQ-DI-indeksin muutos lähtötilanteesta PsA-tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND

	HAQ-DI-indeksin muutos (LS mean) lähtötilanteesta				
	Riittämätön vaste perinteisiin synteettisiin DMARD-lääkkeisiin ^a (ei aiempaa TNFi-hoitoa)			Riittämätön vaste TNF:n estäjähoitoon ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Hoitoryhmä	Lumelääke	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk	Adalimumabi 40 mg ihon alle kahden viikon välein	Lumelääke	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk
N	104	107	106	131	129
Kuukausi 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Kuukausi 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Kuukausi 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Nominaalinen $p \leq 0,05$; *** nominaalinen $p < 0,0001$ vaikuttavalla aineella annetun hoidon suhteen verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuskuukauden 3 kohdalla.

Lyhenteet: DMARD = tautiprosessia hidastava reumalääke; HAQ-DI = toimintakykyindeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index); N = potilaiden kokonaismäärä tilastollisessa analyysissä; TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä.

^a Riittämätön vaste vähintään yhteen perinteiseen synteettiseen DMARD (csDMARD) -lääkkeeseen tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.

^b Riittämätön vaste vähintään yhteen TNF:n estäjään (TNFi) tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.

^c Saavutti globaalin tilastollisen merkitsevyyden p-arvolla $\leq 0,05$ ennalta määritellyn alaspäin askeltavan (step down) testausprosessin mukaisesti.

HAQ-DI-indeksillä mitattuna hoitoon vastanneita (vaste määriteltiin indeksin pienenemisenä lähtötilanteesta $\geq 0,35$) oli tutkimuskuukauden 3 kohdalla tutkimuksessa OPAL BROADEN 53 % ja tutkimuksessa OPAL BEYOND 50 % ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kahdesti vuorokaudessa, vastaavasti 31 % ja 28 % lumelääkeryhmissä sekä 53 % ryhmässä, joka sai 40 mg adalimumabia ihon alle joka toinen viikko (vain tutkimuksessa OPAL BROADEN).

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin SF-36v2-kyselyllä ja väsymystä arvioitiin FACIT-F-asteikolla. Tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND todettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla suurempaa paranemista lähtötilanteeseen nähden seuraavissa mittareissa potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: SF-36v2-kyselyn fyysistä toimintakykyä koskenut osa-alue, SF-36v2-kyselyn fyysisen osion pistemäärä ja FACIT-F-pistemäärä (nominaalinen $p \leq 0,05$). SF-36v2-kyselyn ja FACIT-F-asteikon lähtötilanteesta parantuneet tulokset säilyivät tutkimuskuukauden 6 loppuun asti (OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND) ja tutkimuskuukauden 12 loppuun asti (OPAL BROADEN).

Tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND osoitettiin, että niveltulehduksesta johtuva kipu lievittyi (mitattuna VAS-asteikolla 0–100) lähtötilanteesta enemmän viikolla 2 (ensimmäinen lähtötilanteen jälkeinen arviointi) tutkimuskuukauden 3 loppuun asti potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kuin lumelääkettä saaneilla (nominaalinen $p \leq 0,05$).

Haavainen paksusuolitulehdus

Tofasitinibin tehoa ja turvallisuutta aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen (Mayo-asteikolla 6–12; endoskooppinen pisteytys ≥ 2 ja peräsuoliverenvuodon pisteytys ≥ 1) hoitoon arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa: 2 identtistä induktiotutkimusta (OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2), joiden jälkeen tehtiin 1 ylläpitohoitoa koskeva tutkimus (OCTAVE Sustain).

Tutkimuksiin mukaan otetuilla potilailla vähintään yhden tavanomaisen hoidon, mukaan lukien kortikosteroidien, immuniteettia muuntavien lääkevalmisteiden ja/tai jonkin TNF:n estäjän, piti olla epäonnistunut. Suun kautta otettavien aminosalisylaattien ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö tasaisella annostuksella (prednisoni tai vastaava 25 mg:n vuorokausiannoksiin saakka) oli sallittu; kortikosteroidihoito piti lopettaa vähitellen 15 viikon kuluessa ylläpitohoitoa koskevaan tutkimukseen tulon jälkeen. Tofasitinibia käytettiin haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon monoterapiana (eli ilman biologisten ja immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä).

Taulukossa 14 esitetään lisätiedot tutkimusten koasetelmasta ja potilaiden ominaisuuksista.

Taulukko 14. Vaiheen 3 kliiniset tutkimukset haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille kaksi kertaa vuorokaudessa annetuilla 5 mg ja 10 mg tofasitinibiannoksilla

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Hoitoryhmät (Satunnaistamissuhde)	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa Lumelääke (4:1)	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa Lumelääke (4:1)	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa Lumelääke (1:1:1)
Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden lkm	598	541	593
Tutkimuksen kesto	8 viikkoa	8 viikkoa	52 viikkoa
Ensisijainen tehon päätetapahtuma	Remissio	Remissio	Remissio
Keskeiset toissijaiset tehon päätetapahtumat	Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen	Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen	Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen Pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidien käyttöä potilailla, joiden sairaus oli lähtötilanteessa remissiassa
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Aiemman kortikosteroidihoidon epäonnistuminen	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Aiemman immunosuppressiivisen hoidon epäonnistuminen	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Kortikosteroidien käyttö lähtötilanteessa	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Lyhenteet: TNF=tuumorinekroositekijä

Tofasitinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa (OCTAVE Open). OCTAVE Open -tutkimukseen osallistujiksi soveltuivat toisessa kahdesta induktiotutkimuksesta (OCTAVE Induction 1 tai OCTAVE Induction 2) kyseisen tutkimuksen päättymiseen saakka mukana olleet potilaat, jotka eivät saaneet kliinistä vastetta tai jotka olivat mukana ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa (OCTAVE Sustain) tai vetäytyivät ylläpitohoitoa koskeneesta tutkimuksesta varhaisvaiheessa hoidon epäonnistumisen vuoksi. Niiden tutkimuksissa OCTAVE Induction 1 tai OCTAVE Induction 2 mukana olleiden potilaiden, jotka eivät saaneet kliinistä vastetta oltuaan OCTAVE Open -tutkimuksessa mukana 8 viikkoa, piti keskeyttää tutkimukseen OCTAVE Open osallistuminen. Potilaiden piti myös lopettaa kortikosteroidihoito vähitellen tultuaan mukaan tutkimukseen OCTAVE Open.

Induktiohoidon tehoa koskevat tiedot (OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2)

Tutkimusten OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2 ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden sairaus oli remissiassa viikolla 8; keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden limakalvossa oli viikolla 8 todettu endoskopiassa paranemista. Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (kokonaispisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2 , eikä yhdenkään

osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskooppinen pisteytys 0 tai 1.

Kuten taulukossa 15 osoitetaan, kummassakin tutkimuksessa huomattavasti suurempi osa tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin oli saavuttanut viikolla 8 remission, endoskopiassa todettua limakalvon paranemista ja kliinisen vasteen.

Tehoa koskevat tulokset, jotka perustuvat endoskopian tulkintaan tutkimuskeskuksessa, olivat yhdenmukaiset niiden tulosten kanssa, jotka perustuvat endoskopian keskitettyyn tulkintaan.

Taulukko 15. Tehoa koskevan päätetapahtuman viikolla 8 saavuttaneiden potilaiden osuus (OCTAVE Induction Study 1 ja OCTAVE Induction Study 2)

	OCTAVE Induction Study 1			
	Endoskopian keskitetty tulkinta		Endoskopian paikallinen tulkinta	
Päätetapahtuma	Lumelääke	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remissio ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
Endoskopiassa todettu limakalvon normalisoituminen ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Kliininen vaste ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
	OCTAVE Induction Study 2			
	Endoskopian keskitetty tulkinta		Endoskopian paikallinen tulkinta	
Päätetapahtuma	Lumelääke	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remissio ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Endoskopiassa todettu limakalvon normalisoituminen ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Kliininen vaste ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

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

N = potilaiden lukumäärä analyysijoukossa.

a. Ensisijainen päätetapahtuma: Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (pisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2, eikä yhdenkään osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0.

b. Keskeinen toissijainen päätetapahtuma: Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0 (normaali tai inaktiivinen tauti) tai 1 (punoitusta, heikentynyt verisuonitus).

c. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0.

d. Kliiniseksi vasteeksi määriteltiin pisteytyksen pieneneminen Mayo-asteikolla lähtötilanteesta ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % sekä lisäksi peräsuoliverenvuodon pisteytyksen pieneneminen ≥ 1 piste tai peräsuoliverenvuodon absoluuttinen pisteytys 0 tai 1.

Kummassakin niiden potilaiden osajoukossa, joilla aiempi hoito TNF:n estäjillä oli tai ei ollut epäonnistunut, suurempi osa tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin saavutti remission ja endoskopiassa todettiin limakalvon

paranemista viikolla 8. Tämä ero hoidossa oli yhdenmukainen näiden kahden osajoukon välillä (taulukko 16).

Taulukko 16. Niiden potilaiden osuus, jotka olivat viikolla 8 saavuttaneet ensisijaisen ja keskeisen toissijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman, TNF:n estäjähoidon mukaan esitettyinä (tutkimukset OCTAVE Induction Study 1 ja OCTAVE Induction Study 2; endoskopian keskitetty tulkinta)

OCTAVE Induction Study 1		
Päätetapahtuma	Lumelääke N = 122	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 476
Remissio ^a		
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen ^c		
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE Induction Study 2		
Päätetapahtuma	Lumelääke N = 112	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 429
Remissio ^a		
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen ^c		
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = tuumorinekroositekijä; N = potilaiden lukumäärä analyysijoukossa.

^a. Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (pisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2 , eikä yhdenkään osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0.

^b. Mukana potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa TNF:n estäjillä

^c. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0 (normaali tai inaktiivinen tauti) tai 1 (punoitusta, heikentynyt verisuonitus).

Tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja lumelääkettä saaneiden välillä havaittiin jo ensimmäisellä sovitulla tutkimuskäynnillä viikolla 2 sekä jokaisella käynnillä sen jälkeen merkittäviä eroja peräsuoliverenvuotoa, ulostamistiheyttä sekä Mayo-asteikon osapisteityksiä koskevissa muutoksissa lähtötilanteesta.

Ylläpitohoito (OCTAVE Sustain)

Potilaat, jotka olivat mukana toisessa kahdesta induktiohoitoa koskeneesta tutkimuksesta 8 viikon ajan ja saivat kliinisen vasteen, satunnaistettiin uudelleen tutkimukseen OCTAVE Sustain; kaikkiaan 593 potilaasta 179 potilaan (30,2 %) sairaus oli remissiossa tutkimuksen OCTAVE Sustain lähtötilanteessa.

Tutkimuksen OCTAVE Sustain ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden sairaus oli remissiossa viikolla 52. Kaksi keskeistä toissijaista päätetapahtumaa olivat niiden potilaiden osuus, joilla todettiin endoskopiassa paranemista viikolla 52, ja niiden potilaiden osuus, joilla oli

pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidien käyttöä sekä viikolla 24 että viikolla 52, potilasjoukossa, jossa potilaiden sairaus oli remissiosta tutkimuksen OCTAVE Sustain lähtötilanteessa.

Kuten taulukossa 17 esitetään, merkittävästi suurempi osa potilaista sekä tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa että 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa hoitoryhmissä lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna saavutti viikolla 52 seuraavat päätetapahtumat: remissio, endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen, endoskopiassa todettu limakalvon normalisoituminen, kliinisen vasteen säilyminen, remissio potilaan oltua remissiosta lähtötilanteessa ja pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidien käyttöä sekä viikolla 24 että viikolla 52 potilaan sairauden oltua remissiosta lähtötilanteessa.

Taulukko 17. Tehoa koskevan päätetapahtuman viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden osuus (OCTAVE Sustain)

Päätetapahtuma	Endoskopian keskitetty tulkinta			Endoskopian paikallinen tulkinta		
	Lumelääke N = 198	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuoro- kaudessa N = 198	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuoro- kaudessa N = 197	Lumelääke N = 198	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuoro- kaudessa N = 198	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuoro- kaudessa N = 197
Remissio ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Endoskopiassa todettu limakalvon normalisoituminen ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Kliinisen vasteen säilyminen ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remissio potilailla, joiden sairaus oli remissiosta lähtötilanteessa ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidihoitoa sekä viikolla 24 että viikolla 52 niillä potilailla, joiden sairaus oli remissiosta lähtötilanteessa ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Remissio ilman kortikosteroidien käyttöä potilailla, jotka käyttivät kortikosteroideja lähtötilanteessa ^{a,g}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

* p < 0,0001; **p < 0,001; † p < 0,05 tofasitinibin vertailussa lumelääkkeeseen.

N = potilaiden lukumäärä analyysijoukossa.

^a. Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (pisteitys Mayo-asteikolla ≤ 2, eikä yhdenkään osa-alueen pisteitys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteitys 0.

^b. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteitys 0 (normaali tai inaktiivinen tauti) tai 1 (punoitusta, heikentynyt verisuonitus).

^c. Endoskopiassa todetuksi limakalvon normalisoitumiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteitys 0.

^d. Kliinisen vasteen säilymiseksi määriteltiin pisteityksen pieneneminen induktiotutkimuksen (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) lähtötilanteesta Mayo-asteikolla ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 %, ja samalla

- peräsuoliverenvuodon pisteytyksen pieneneminen ≥ 1 piste tai peräsuoliverenvuodon pisteytys 0 tai 1.
 Potilaille piti olla kliininen vaste ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen OCTAVE Sustain lähtötilanteessa.
- e. Pitkäkestoiseksi remissioksi ilman kortikosteroidien käyttöä määriteltiin remissio, jonka aikana kortikosteroideja ei käytetä vähintään 4 viikkoon ennen sekä viikolla 24 että viikolla 52 tehtävää tutkimuskäyntiä.
- f. Lumelääkehoidon N=59, tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 65, tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 55.
- g. Lumelääkehoidon N = 101, tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 101, tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 87.

Potilaiden osajoukoissa, joissa TNF:n estäjähoito oli tai ei ollut aiemmin epäonnistunut, suurempi osuus joko tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna oli saavuttanut tutkimuksen OCTAVE Sustain viikolla 52 seuraavat päätetapahtumat: remissio, limakalvon endoskopiassa todettu paraneminen tai pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidien käyttöä sekä viikolla 24 että viikolla 52 potilaan sairauden oltua remissiossa lähtötilanteessa (taulukko 18). Tämä ero lumelääkehoitoon verrattuna oli samankaltainen tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden osajoukoissa, joilla TNF:n estäjähoito ei ollut aiemmin epäonnistunut. Niiden potilaiden osajoukossa, joilla TNF:n estäjähoito oli aiemmin epäonnistunut, havaittiin lumelääkehoitoon verrattuna ero, joka oli tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla ensisijaisten ja keskeisten toissijaisten päätetapahtumien osalta numeerisesti 9,7–16,7 prosenttiyksikköä suurempi kuin tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla.

Taulukko 18. Niiden potilaiden osuus, jotka olivat viikolla 52 saavuttaneet ensisijaisen ja keskeisen toissijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman, TNF:n estäjähoidon mukaan esitettynä (tutkimus OCTAVE Sustain; endoskopian keskitetty tulkinta)

Päätetapahtuma	Lumelääke N = 198	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 198	Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 197
Remissio^a			
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen^c			
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista ^b	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidihoitoa sekä viikolla 24 että viikolla 52 niillä potilailla, joiden sairaus oli remissiossa lähtötilanteessa^d			
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista ^b	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

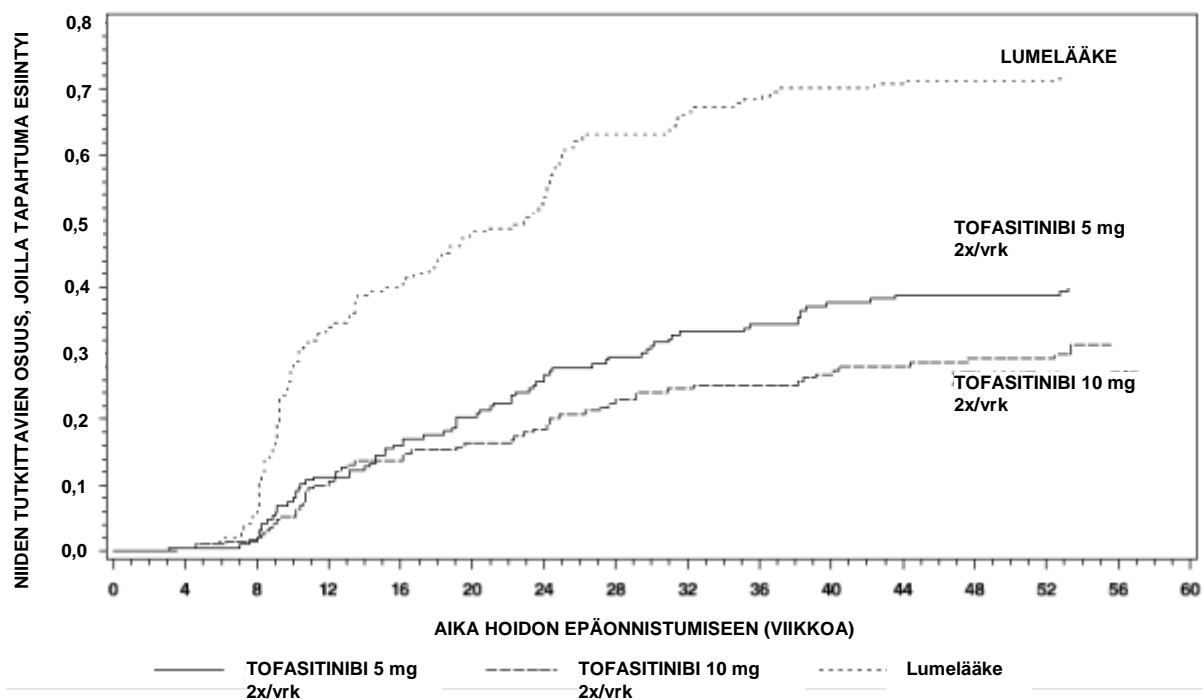
TNF = tuumorinekroositekijä; N = potilaiden lukumäärä analyysijoukossa.

- a. Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (pisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2 , eikä yhdenkään osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0.
- b. Mukana potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa TNF:n estäjillä.
- c. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0 (normaali tai inaktiivinen tauti) tai 1 (punoitusta, heikentynyt verisuonitus).

d. Pitkäkestoiseksi remissioksi ilman kortikosteroidien käyttöä määriteltiin remissio, jonka aikana kortikosteroideja ei käytetä vähintään 4 viikkoon ennen sekä viikolla 24 että viikolla 52 tehtävää tutkimuskäyntiä.

Kuva 2 osoittaa, että kummassakin tofasitinibiryhmässä niiden potilaiden osuus, joiden hoito oli epäonnistunut, oli pienempi lumelääkkeeseen verrattuna jokaisena ajankohtana jo viikolla 8, jolloin hoidon epäonnistumista arvioitiin ensimmäisen kerran.

Kuva 2. Aika hoidon epäonnistumiseen ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa OCTAVE Sustain (Kaplan–Meierin käyrät)



$p < 0,0001$ tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vertailussa lumelääkkeeseen.

$p < 0,0001$ tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vertailussa lumelääkkeeseen.

2x/vrk = kaksi kertaa vuorokaudessa

Hoidon epäonnistumiseksi määriteltiin pisteistyksen suureneminen Mayo-asteikolla ≥ 3 pistettä ylläpito tutkimuksen lähtötilanteesta, ja samalla peräsuoliverenvuodon pisteistyksen suureneminen ≥ 1 piste sekä endoskooppisen pisteistyksen suureneminen ≥ 1 piste, jolloin absoluuttinen endoskooppinen pisteitys on ≥ 2 tutkimuksen vähintään 8 hoitoviikon jälkeen.

Terveysteen ja elämänlaatuun liittyvät hoitotulokset

Induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) tofasitinibiä 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa osoitettiin parantaneen lumelääkkeeseen verrattuna enemmän SF-36-kyselyn fyysisen komponentin yhteispisteitä (physical component summary, PCS), psyykkisen komponentin yhteispisteitä (mental component summary, MCS) ja kaikkien 8 osa-alueen pisteitä lähtötilanteesta. Ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa (OCTAVE Sustain) tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa osoitettiin säilyttäneen lumelääkettä paremmin PCS- ja MCS-pisteiden paranemisen sekä SF-36-kyselyn kaikkien 8 osa-alueen pisteiden paranemisen viikolla 24 ja viikolla 52.

Induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) tofasitinibiä 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa osoitettiin parantaneen lumelääkettä enemmän tulehduksellisia suolistosairauksia koskevan kyselyn (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) yhteispisteitä sekä pisteitä kaikilla neljällä osa-alueella (suolisto-oireet, systeeminen toimintakyky, emotionaalinen toimintakyky ja sosiaalinen toimintakyky) lähtötilanteesta viikkoon 8 mennessä. Ylläpitohoitoa koskevassa tutkimuksessa (OCTAVE Sustain) tofasitinibiä 5 mg kaksi kertaa

vuorokaudessa tai tofasitinibin 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa osoitettiin säilyttäneen lumelääkettä paremmin IBDQ-kyselyn kokonaispisteissä ja kaikkien neljän osa-alueen pisteissä todetun paranemisen viikolla 24 ja viikolla 52.

Sekä induktiohoitoa että ylläpitohoitoa koskevissa tutkimuksissa myös EQ-5D-kyselyssä (EuroQoL 5-Dimension) sekä työn tuottavuuden ja aktiivisuuden vähenemistä koskevan kyselyn (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC) eri osa-alueilla todettiin paranemista lumelääkkeeseen verrattuna.

Avoim jatkotutkimus (OCTAVE Open)

Potilailla, jotka eivät saaneet kliinistä vastetta toisessa kahdesta induktiohoitoa koskeneesta tutkimuksesta (OCTAVE Induction 1 tai OCTAVE Induction 2) saatuaan tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 8 viikon ajan, oli mahdollisuus osallistua avoimeen jatkotutkimukseen (OCTAVE Open). Tutkimuksessa OCTAVE Open 8 lisäviikon ajan tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista 53 % (154/293) sai kliinisen vasteen ja 14 % (42/293) saavutti remission.

Jos potilas sai toisessa kahdesta induktiohoitoa koskeneesta tutkimuksesta (OCTAVE Induction 1 tai OCTAVE Induction 2) kliinisen vasteen tofasitinibiannoksella 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mutta hoito epäonnistui sen jälkeen, kun annos pienennettiin tofasitinibiannokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai kun hoito oli keskeytetty tutkimuksessa OCTAVE Sustain (eli potilas oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä), annos suurennettiin tutkimuksessa OCTAVE Open tofasitinibiannokseen 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tutkimuksessa OCTAVE Open 8 viikon ajan saatujen tofasitinibiannosten 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen remission saavutti 35 % (20/58) potilaista, jotka saivat tutkimuksessa OCTAVE Sustain tofasitinibiannoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 40 % (40/99) potilaista, joiden hoito keskeytettiin tutkimuksessa OCTAVE Sustain. Tutkimuksen OCTAVE Open jatkuttua 12 kuukautta, remission saavutti vastaavasti 52 % (25/48) ja 45 % (37/83) näistä potilaista.

Lisäksi tutkimuksen OCTAVE Open jatkuttua 12 kuukautta, 74 % (48/65) potilaista, jotka saavuttivat remission tutkimuksen OCTAVE Sustain lopussa saatuaan tofasitinibia joko 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, oli edelleen remissiassa tofasitinibiannoksilla 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tofasitinibin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa lastenreumassa (JIA) ja haavaisessa paksusuolitulehduksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tofasitinibin farmakokineettiselle profiilille on tyypillistä nopea imeytyminen (huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1 tunnissa), nopea eliminaatio (puoliintumisaika ~3 tuntia) ja suhteessa annokseen suureneva systeeminen altistus. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 24–48 tunnissa, ja kumuloituminen kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annon yhteydessä on hyvin vähäistä.

Imeytyminen ja jakautuminen

Tofasitinibi imeytyy hyvin, ja sen oraalinen biologinen hyötyosuus on 74 %. Tofasitinibin anto runsasrasvaisen aterian yhteydessä ei muuttanut AUC-arvoa, mutta C_{max} pieneni 32 %. Kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibi annettiin aterioista riippumatta.

Laskimoon tapahtuneen annon jälkeen jakautumistilavuus on 87 l. Kiertävästä tofasitinibista plasman proteiineihin sitoutuneena on noin 40 %. Tofasitinibi sitoutuu pääasiassa albumiiniin eikä se vaikuta sitoutuvan α 1-happamaan glykoproteiiniin. Tofasitinibi jakautuu samassa määrin veren punasoluihin ja plasmaan.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Tofasitinibin puhdistumamekanismit ovat maksametabolia noin 70 % ja kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta noin 30 %. Tofasitinibin metabolia on pääasiassa CYP3A4-välitteinen, ja CYP2C19 osallistuu siihen vähäisessä määrin. Ihmisellä radiomerkityllä lääkeaineella tehdyssä tutkimuksessa yli 65 % verenkierrossa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta vastasi muuttumatonta vaikuttavaa ainetta ja loput 35 % vastasi kahdeksaa metaboliittia, joista kukin vastasi alle 8 % kokonaisradioaktiivisuudesta. Kaikkia metaboliitteja on havaittu eri eläinlajeilla. Niiden vaikutuksen JAK1/3:n estoon oletetaan olevan alle kymmenkertainen tofasitinibiin verrattuna. Molekyyliarakenteen samanaikaisesta muuntumisesta (stereo conversion) ihmisnäytteissä ei havaittu näyttöä. Tofasitinibin farmakologinen aktiivisuus liittyy kantamolekyyliin. Tofasitinibi ei ole CYP-entsyymien (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) estäjä eikä induktori, eikä myöskään UGT:n estäjä (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7). *In vitro*, tofasitinibi on MDR1:n substraatti, mutta se ei toimi substraattina rintasyövän resistenssiproteiinille (BCRP), OATP1B1/1B3:lle tai OCT1/2:lle, eikä se ole MDR1:n, OATP1B1/1B3:n, OCT2:n, OAT1/3:n tai MRP:n estäjä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina.

Farmakokinetiikka potilailla

CYP-entsyymien aktiivisuus on nivelreumapotilailla vähentynyt kroonisen tulehduksen vuoksi. Tofasitinibin oraalinen puhdistuma ei vaihtelee nivelreumapotilailla ajan mittaan viitaten siihen, että tofasitinibihoito ei normalisoi CYP-entsyymien aktiivisuutta.

Nivelreumapotilaiden populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että systeeminen altistus (AUC) tofasitinibilille oli potilaiden painon ääripäissä (40 kg, 140 kg) samankaltainen (5 %:n tarkkuudella) kuin 70 kg:n painoisella potilaalla. Iäkkäiden 80-vuotiaiden potilaiden AUC-arvon arvioitiin olevan alle 5 % suurempi verrattuna nivelreumapotilaisiin, joiden iän keskiarvo on 55 vuotta. Naisten AUC-arvon arvioitiin olevan miehiin nähden 7 % pienempi. Käytettävissä olevat tiedot ovat myös osoittaneet, ettei tofasitinibin AUC-arvossa ole merkittäviä eroja valkoihoisten, mustaihoisten ja aasialaisten potilaiden välillä. Painon ja jakautumistilavuuden välillä havaittiin lähes lineaarinen suhde, jolloin suurimmat huippupitoisuudet (C_{max}) ja alimmat pienimmät pitoisuudet (C_{min}) esiintyivät kevyimmillä potilailla. Tämän eron ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellinen. Tofasitinibin AUC-arvon vaihtelun tutkimuspotilaiden välillä (vaihtelun % -kerroin) arvioitiin olevan noin 27 %.

Aktiivista nivelpsoriaasia tai kohtalaista tai vaikeaa haavaista paksusuolitulehdusta sairastaneiden potilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset olivat yhdenmukaiset nivelreumapotilailla saatujen tulosten kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien AUC oli 37 % (lievä vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), 43 % (kohtalainen vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja 123 % (vaikea vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2). Loppuvaiheen munuaistautia (ESDR) sairastavilla tutkittavilla dialyysihoidon merkitys tofasitinibin kokonaispuhdistuman kannalta oli suhteellisen vähäinen. Kun loppuvaiheen munuaistautia sairastaville tutkittaville annettiin 10 mg:n kerta-annos, muuna kuin dialyysipäivänä mitatun pitoisuuden keskimääräinen AUC-arvo oli noin 40 % (90 %:n luottamusväli: 1,5–95 %) suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tofasitinibia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma (Cockroft-Gaultin kaavalla arvioituna) oli lähtötilanteessa alle 40 ml/min (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh A) sairastavien tutkittavien AUC oli 3 %, ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B) sairastavien potilaiden AUC oli 65 % suurempi verrattuna

tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tofasitinibia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa tutkittavilla, joilla oli vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4) tai jotka olivat seulonnessa todettu HBV- tai HCV-positiivisiksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia immuunisysteemiin ja hematopoeettiseen järjestelmään. Näiden katsottiin liittyvän tofasitinibin farmakologisiin ominaisuuksiin (JAK-kinaasin estoon). Kliinisesti merkityksellisillä annoksilla havaittiin immuunivasteen heikentymisestä aiheutuvia toissijaisia vaikutuksia, kuten bakteri- ja virusinfektioita sekä lymfoomaa. Lymfooma havaittiin 3 aikuisella apinalla 8:sta, kun altistus oli kuusin- tai kolminkertainen tofasitinibin kliiniseen altistukseen verrattuna (sitoutumattoman aineen AUC ihmisellä annosten 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhteydessä). Lymfoomia ei havaittu yhdelläkään nuorella apinalla 14:stä, kun tofasitinibialtistus oli viisin- tai 2,5-kertainen annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen nähden. Lymfoomien osalta apinoille haitaton annos (No Observable Adverse Effect Level, NOAEL) oli suunnilleen 1- tai 0,5-kertainen verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Muita löydöksiä ihmisen altistusta suuremmilla annoksilla olivat vaikutukset maksaan ja maha-suolikanavaan.

Tofasitinibi ei ole mutageeninen eikä genotoksinen geenimutaatioita ja kromosomipoikkeavuuksia selvittäneiden *in vitro*- ja *in vivo*-koesarjojen tulosten perusteella.

Tofasitinibin karsinogeenisuutta tutkittiin kuusi kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rasH2-siirtogeenisellä hiirellä ja kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotalla. Tofasitinibi ei ollut karsinogeeninen hiirellä 38- tai 19-kertaisella altistuksella verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Rotalla havaittiin hyvänlaatuisia kivesten interstitiaalisolujen (Leydigin solujen) kasvaimia: rotalla havaitut hyvänlaatuiset leydiginsolukasvaimet eivät liity ihmisen leydiginsolukasvainriskiin. Hibernoomia (ruskean rasvakudoksen syöpää) havaittiin naarasrotilla altistuksella, joka oli vähintään 83- tai 41-kertainen verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Hyvänlaatuisia kateenkorvakasvaimia havaittiin naarasrotilla 187- tai 94-kertaisella altistuksella verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen.

Tofasitinibin osoitettiin olevan teratogeeninen rotilla ja kaniineilla, ja sen on osoitettu vaikuttavan rotilla naaraiden hedelmällisyyteen (tiineyksien vähenemistä, keltarauhasten lukumäärän vähenemistä, implantaatiokohtien vähenemistä, elinkykyisten sikiöiden vähenemistä ja varhaisvaiheen resorptioiden lisääntymistä), synnytykseen sekä peri-/postnataaliseen kehitykseen. Tofasitinibi ei vaikuttanut uroksen hedelmällisyyteen, siittiöiden liikkuvuuteen eikä siittiöpitoisuuteen. Tofasitinibi erittyi imettävien rottien maitoon pitoisuuksina, jotka olivat noin kaksinkertaisia seerumissa 1–8 tuntia annoksen antamisen jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi 6cP (E 464)

titaanidioksidi (E 171)

laktoosimonohydraatti

makrogoli 3350

triasetiini (E 1518)

FD&C Blue #2/indigokarmiinalumiinilakka (E 132) (vain 10 mg:n vahvuus)

FD&C Blue #1/briljanttisininen FCF -alumiinilakka (E 133) (vain 10 mg:n vahvuus)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, purkissa ja/tai foliossa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE-purkki, jossa silikageelikuivausainetta ja lapsiturvallinen suljin, ja joka sisältää 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Alumiinifolio/PVC-taustainen alumiinifolioläpipainolevy, joka sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkaukset sisältävät 56, 112 tai 182 kalvopäällysteistä tablettia.

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE-purkki, jossa silikageelikuivausainetta ja lapsiturvallinen suljin, ja joka sisältää 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Alumiinifolio/PVC-taustainen alumiinifolioläpipainolevy, joka sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkaukset sisältävät 56, 112 tai 182 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin XELJANZ-valmiste tuodaan markkinoille kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja esitystavasta, mukaan lukien viestintäkanavat, materiaalin jakelutapa ja muut ohjelmaan liittyvät seikat, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

Koulutusohjelman päätavoitteena on lisätä tietoisuutta valmisteeseen liittyvistä riskeistä, erityisesti vakavista infektiosta, *Herpes zoster* -virusinfektiosta, tuberkuloosista ja muista opportunisti-infektioista, syövästä, maha-suolikanavan perforaatioista, interstitiaalisesta keuhkosairaudesta ja laboratorioarvojen poikkeamista.

Kaikissa jäsenvaltioissa, joissa XELJANZ on kaupan, myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikilla odotettavissa olevilla XELJANZ-valmistetta määrävillä terveydenhuollon ammattilaisilla ja sitä käyttävillä potilailla/heidän huoltajillaan, on käytössään seuraava koulutuspaketti:

- Lääkärin koulutusmateriaali

- Potilaan tietopaketti.

- **Lääkärin koulutusmateriaaliin** on sisällytettävä:
 - Valmisteyhteenvedo
 - Terveysthuollon ammattilaisille tarkoitettu opas
 - Lääkkeen määrääjän (lääkärin) tarkistuslistat
 - Potilaskortti
 - Viittaus verkkosivulle, jossa koulutusmateriaali ja potilaskortti ovat saatavilla.

- **Terveysthuollon ammattilaisille tarkoitettun oppaan** pitää sisältää seuraavat keskeiset asiat:
 - Riskienminimointisätoimenpiteissä kuvatut oleelliset tiedot turvallisuuteen liittyvistä huolenaiheista (esim. soveltuvin osin haittavaikutuksen vakavuus ja vaikeusaste, esiintymistiheys, alkamisajankohta ja palautuvuus)
 - Riskienminimointisätoimenpiteissä kuvatut yksityiskohtaiset tiedot potilasryhmästä, jolla on suurempi turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden riski (esim. vasta-aiheet, riskitekijät, lisääntynyt riski yhteisvaikutuksiin tiettyjen lääkkeiden kanssa)
 - Riskienminimointisätoimenpiteissä kuvatut yksityiskohtaiset tiedot siitä, kuinka turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet minimoidaan asianmukaisen seurannan ja haittavaikutusten hallinnan avulla (esim. mitä tehdä, mitä ei pidä tehdä, keihin vaikutukset erilaisten skenaarioiden mukaan todennäköisimmin kohdistuvat, kuten missä tapauksissa lääkkeen määräämistä/ottoa on rajoitettava tai ne on lopetettava, kuinka lääke otetaan, milloin annostusta tulee nostaa/laskea laboratoriotulosten perusteella, hälyttävät merkit ja oireet)
 - Keskeiset viestit potilaiden neuvontaan
 - Ohjeet mahdollisten haittatapahtumien käsittelyyn
 - Tietoa nivelreumaa koskevasta BSRBR-, ARTIS-, RABBIT- ja BIODABASER-rekistereistä ja tietoa haavaista paksusuolitulehdusta koskevasta rekistereistä, sekä siitä, kuinka tärkeää on edistää tiedon keräämistä niihin.

- **Lääkärin tarkistuslistan** pitää sisältää seuraavat keskeiset seikat:
 - Lista laboratoriotuloksista, jotka potilaalle pitää tehdä alustavassa seuloennassa
 - Rokotusohjelmat, jotka pitää olla toteutettuna ennen hoidon aloittamista
 - Muut potilaan samanaikaiset sairaudet, joiden vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa XELJANZ-valmistetta, sekä tilanteet, joissa XELJANZ-valmistetta ei pidä antaa
 - Lista samanaikaisista lääkityksistä, jotka eivät ole yhteensopivia XELJANZ-hoidon kanssa
 - Tarve keskustella potilaan kanssa XELJANZ-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä, erityisesti infektiosta, *Herpes zoster* -virusinfektiosta, tuberkuloosista ja muista opportunisti-infektiosta, syövästä, maha-suolikanavan perforaatioista, interstitiaalisesta keuhkosairaudesta ja laboratorioarvojen poikkeavuuksista
 - Tarve seurata mitä tahansa merkkejä, oireita ja laboratorioarvojen poikkeavuuksia, jotta edellä mainitut riskit voidaan tunnistaa varhaisessa vaiheessa.

- **Potilaskortin** pitää sisältää seuraavat keskeiset viestit:
 - Varoitus potilasta hoitaville terveysthuollon ammattilaisille kaikkiin hoitotilanteisiin (mukaan lukien hätätilanteet) siitä, että potilas käyttää XELJANZ-valmistetta
 - XELJANZ-hoito voi lisätä infektioiden ja ei-melanoottisen ihosyövän riskiä
 - Potilaiden on informoitava terveysthuollon ammattilaisia, jos he suunnittelevat jonkin rokotuksen ottamista tai raskaaksi tulemistä

- Seuraaviin turvallisuushuoliin liittyvät merkit tai oireet ja milloin on hakeuduttava lääkärin hoitoon: Infektiot, *Herpes zoster* -virusinfektion uudelleenaktivoituminen, ei-melanoottinen ihosyöpä, kohonneet transaminaasipitoisuudet ja mahdollinen lääkkeestä aiheutuva maksavaurio, maha-suolikanavan perforaatio, interstitiaalinen keuhkosairaus, voimistunut immunosuppressio käytettäessä tofasitinibia yhdessä biologisten lääkkeiden ja immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien B-lymfosyyttejä vähentävät aineet, kanssa, lisääntynyt haittavaikutusten riski käytettäessä XELJANZ-valmistetta yhdessä metotreksaatin kanssa, lisääntynyt altistus XELJANZ-valmisteelle käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4- ja CYP2C19-entsyymien estäjiä, vaikutukset raskauteen ja sikiöön, käyttö imetyksen aikana, vaikutus rokotusten tehoon ja elävien/heikennettyjen rokotteiden käyttö.
- Lääkärin yhteystiedot.

- **Keskitetyn verkkosivuston** pitää sisältää:
 - Koulutusmateriaalit sähköisessä muodossa
 - Potilaskortti sähköisessä muodossa.

- **Potilaan tietopakettiin** on sisällytettävä:
 - Pakkausseloste
 - Potilaskortti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

5 MG LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
tofasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 5 mg tofasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia
182 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1178/003 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1178/004 182 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1178/014 112 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

XELJANZ 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

5 MG TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 5 mg tabletit
tofasitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI 5 MG PURKKIIN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
tofasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 5 mg tofasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1178/001 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1178/002 180 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

XELJANZ 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10 MG LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
tofasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 10 mg tofasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia
112 kalvopäällysteistä tablettia
182 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1178/007 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1178/008 112 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1178/009 182 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

XELJANZ 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 MG TABLETTIEN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 10 mg tabletit
tofasitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

LOT

5. MUUTA

Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI 10 MG:N PURKKIIN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
tofasitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 10 mg tofasitinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1178/005 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1178/006 180 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

LOT

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

XELJANZ 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
tofasitinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin. Se sisältää tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen XELJANZ-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Pidä potilaskortti aina mukana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä XELJANZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat XELJANZ-tabletteja
3. Miten XELJANZ-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. XELJANZ-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä XELJANZ on ja mihin sitä käytetään

XELJANZ on lääkevalmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena tofasitinibia.

XELJANZ-valmistetta käytetään seuraavien tulehdussairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- nivelpsoriaasi
- haavainen paksusuolitulehdus.

Nivelreuma

XELJANZ-valmistetta käytetään keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon. Nivelreuma on pitkäaikaissairaus, joka pääasiassa aiheuttaa nivelkipua ja nivelten turpoamista.

XELJANZ-tabletteja käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa, kun aikaisempi hoito muulla reumalääkkeellä ei ole ollut riittävä tai siedettävä. XELJANZ-tabletteja voidaan käyttää myös yksinään niillä potilailla, jotka eivät siedä metotreksaattihoitoa tai joille metotreksaattihoito ei muutoin sovellu.

Yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa annetun XELJANZ-hoidon on osoitettu vähentävän nivelkipua ja nivelten turpoamista sekä parantavan suoriutumista päivittäisistä askareista.

Nivelpsoriaasi

XELJANZ-valmistetta käytetään nivelpsoriaasi-nimisen sairauden hoitoon. Se on niveltulehdus, johon usein liittyy psoriaasi. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin toista lääkettä nivelpsoriaasin

hoitoon. Jos lääke ei auta riittävän hyvin tai jos lääke ei sovi sinulle, sinulle voidaan antaa XELJANZ-valmistetta aktiivisen nivelpsoriaasin merkkien ja oireiden vähentämiseksi ja päivittäisen toimintakyvyn parantamiseksi.

XELJANZ-valmistetta käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen nivelpsoriaasin hoidossa aikuisille potilaille.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on paksusuolen tulehdussairaus. XELJANZ-tabletteja käytetään haavaisen paksusuolitulehduksen merkkien ja oireiden vähentämiseen, kun et ole saanut haavaisen paksusuolitulehdukseen aiemmin annettuun hoitoon riittävää vastetta tai et ole sietänyt aiempaa hoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat XELJANZ-tabletteja

Älä ota XELJANZ-tabletteja

- jos olet allerginen tofasitinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea-asteinen infektio, kuten veren infektio tai aktiivinen tuberkuloosi.
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on vaikea-asteinen maksasairaus, kuten kirroosi (maksan kovettuminen).
- jos olet raskaana tai imetät.

Älä ota annosta XELJANZ 10 mg kahdesti päivässä, jos jokin seuraavista ehdoista täyttyy:

- Käytät hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita tai hormonikorvaushoitovalmisteita
- Sinulla on sydämen vajaatoimintaa (sydän ei toimi niin hyvin kuin pitäisi)
- Sinulla on aiemmin ollut veritulppia laskimoissa
- Sinulla on jokin syöpä
- Sinulle on tulossa tai on äskettäin tehty jokin suuri leikkaus.

Jos et ole varma yllä luetelluista asioista, ota yhteyttä lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat XELJANZ-tabletteja

- jos epäilet infektiota tai sinulla on infektion oireita, kuten kuumetta, hikoilua, vilunväristyksiä, lihassärkyä, yskää, hengenahdistusta, sinulle ilmaantuu limaneritystä tai muutoksia limanerityksessä, painon laskua, ihon kuumotusta tai punoitusta tai kipua tai haavaumia keholla, nielemisvaikeuksia tai -kipua, ripulia tai mahakipua, kirvelyä virtsaamisen yhteydessä tai virtsaamistarve tavanomaista tiheämmin, voimakasta väsymystä
- jos sinulla on jokin sairaus, joka lisää infektioiden todennäköisyyttä (esim. diabetes, HIV/AIDS tai heikentynyt immuunipuolustusjärjestelmä)
- jos sinulla on jonkinlainen infektio, saat johonkin infektiioon hoitoa tai jos sinulla on toistuvia infektiota. Kerro lääkärille heti, jos tunnet olosi sairaaksi. XELJANZ saattaa heikentää elimistösi kykyä torjua infektiota ja pahentaa sinulla jo olevia infektiota tai lisätä uuden infektion todennäköisyyttä.
- jos sairastat tuberkuloosia tai olet aiemmin sairastanut tuberkuloosin tai olet ollut tuberkuloosia sairastavan henkilön läheisyydessä. Lääkäri tekee sinulle tuberkuloositestin ennen XELJANZ-hoidon aloittamista ja saattaa tehdä testin uudelleen hoidon aikana.
- jos sinulla on krooninen keuhkosairaus
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on parhaillaan tai on ollut hepatiitti B- tai hepatiitti C -virusinfektio (maksaan vaikuttavia viruksia). Virus saattaa aktivoitua XELJANZ-hoidon aikana. Lääkäri saattaa määrätä sinulle verikokeen hepatiitin tutkimiseksi ennen XELJANZ-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.
- jos sinulla on joskus ollut jokin syöpä. XELJANZ saattaa lisätä tiettyjen syöpien riskiä. XELJANZ-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lymfoomia ja muita syöpiä (kuten

- keuhkosityöpiä, rintasyöpiä, melanoomaa, eturauhassyöpiä ja haimasyöpiä). Jos saat syövän XELJANZ-hoidon aikana, lääkäri arvioi, onko XELJANZ-hoito tarpeen lopettaa.
- jos sinulla on suurentunut riski saada ihosyöpä, lääkäri todennäköisesti suosittelee sinulle säännöllisiä ihon tutkimuksia XELJANZ-hoidon aikana.
 - jos sinulla on ollut divertikuliitti (eräänlainen paksusuolen tulehdus) tai maha- tai suolistohaava (katso kohta 4)
 - jos sinulla on munuaissairaus
 - jos suunnittelet rokotuksen ottamista, kerro siitä lääkärille. XELJANZ-hoidon aikana ei saa antaa tiettyntyyppisiä rokotuksia. Kaikkien suositeltujen rokotusten on oltava ajan tasalla ennen XELJANZ-hoidon aloittamista. Lääkäri päättää, tarvitsetko rokotuksen vyöruusua (*Herpes zoster*) vastaan.
 - jos sinulla on sydänsairauksia, korkea verenpaine tai suuri veren kolesterolipitoisuus.

XELJANZ-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu veritulppia. Kerro lääkärille, jos tupakoit. Lääkäri arvioi myös vaikuttaako painosi, ikäsi tai liikkumattomuutesi veritulppien muodostumisen riskiin.

Muut seurantakokeet

Lääkärin on määrättävä sinulle verikokeita ennen XELJANZ-hoidon aloittamista sekä 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen joka kolmas kuukausi. Näiden kokeiden avulla selvitetään, onko veresi valkosolujen (neutrofiilit tai lymfosyytit) määrä tai punasolujen määrä vähentynyt (anemia).

Sinulle ei saa antaa XELJANZ-hoitoa, jos veresi valkosolujen määrä (neutrofiili- tai lymfosyyttimäärä) tai punasolujen määrä on liian pieni. Tarvittaessa lääkäri saattaa keskeyttää XELJANZ-hoidon infektioiden (valkosolujen määrän väheneminen) tai anemian (punasolujen määrän väheneminen) riskin pienentämiseksi.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle myös muita kokeita, esimerkiksi tarkistaakseen veresi kolesterolipitoisuuden tai seuratakseen maksasi toimintaa. Lääkärin on tarkistettava veren kolesterolipitoisuus 8 viikon kuluttua XELJANZ-hoidon aloittamisesta. Lääkärin on tehtävä maksan toimintakokeita säännöllisesti.

Iäkkäät

65-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla esiintyy muita ikäryhmiä yleisemmin infektioita. Kerro lääkärille heti, jos havaitset infektion merkkejä tai oireita.

Aasialaiset potilaat

Japanilaisilla ja korealaisilla potilailla esiintyy muita potilaita yleisemmin vyöruusua. Kerro lääkärille heti, jos huomaat ihollasi kivuliaita rakkuloita.

Myös tiettyjä keuhkosairauksia saattaa esiintyä yleisemmin. Kerro lääkärille, jos sinulla on hengitysvaikeuksia.

Lapset ja nuoret

XELJANZ-tabletteja ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. XELJANZ-hoidon turvallisuutta ja hyötyä lapsille ei ole vielä varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja XELJANZ

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

XELJANZ-tabletteja voidaan käyttää nivelreuman hoitoon yhdessä metotreksaatin kanssa tai joskus yksinäänkin. Haittavaikutuksia on tavallisesti esiintynyt vähemmän, kun XELJANZ-tabletteja on käytetty yksinään nivelreuman hoidossa.

Joitakin lääkkeitä ei saa käyttää XELJANZ-hoidon aikana. Jos niitä käytetään XELJANZ-hoidon aikana, ne voivat muuttaa XELJANZ-pitoisuutta elimistössä ja XELJANZ-annosta saattaa olla tarpeen muuttaa. Kerro lääkärille, jos käytät (suun kautta otettavia) lääkkeitä, jotka sisältävät seuraavia vaikuttavia aineita:

- antibiootteja, kuten klaritromysiiniä tai rifampisiinia, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- flukonatsolia, ketokonatsolia, klotrimatsolia, itrakonatsolia tai vorikonatsolia, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon.

XELJANZ-tablettien käyttöä elimistön immuunijärjestelmää heikentävien lääkkeiden, mukaan lukien ns. biologisten täsmälääkehoitojen (vasta-ainehoidojen), kuten tuumorinekroositekijää estävien lääkkeiden, interleukiini-17:n, interleukiini-12/interleukiini-23:n, anti-integriinien ja voimakkaiden kemiallisten immuunijärjestelmän toimintaa estävien lääkkeiden, kuten atsatiopriinin, merkaptopuriinin, siklosporiinin tai takrolimuusin, kanssa ei suositella. Näiden lääkkeiden käyttö yhdessä XELJANZ-tablettien kanssa saattaa lisätä haittavaikutusten, kuten infektioiden, riskiä.

Potilailla, jotka käyttävät myös kortikosteroideja (esim. prednisonia), voi ilmetä muita useammin vakavia infektioita.

Raskaus ja imetys

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä XELJANZ-hoidon aikana ja vähintään 4 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. XELJANZ-tabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana. Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi XELJANZ-hoidon aikana.

Jos saat XELJANZ-hoitoa ja imetät, sinun on lopetettava imettäminen, kunnes keskustele lääkärisi kanssa XELJANZ-hoidon lopettamisesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

XELJANZ-tabletit eivät vaikuta tai vaikuttavat hyvin vähän ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

XELJANZ sisältää laktoosia

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät noin 59 mg laktoosia per tabletti, ja XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät noin 119 mg laktoosia per tabletti. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten XELJANZ-tabletteja otetaan

Sairautesi hoitoon perehtynyt erikoislääkäri on määrännyt tämän lääkkeen sinulle ja seuraa hoitoasi.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Nivelreuma

- Suositeltu annos on 5 mg kaksi kertaa päivässä.

Nivelpsoriaasi

- Suositeltu annos on 5 mg kaksi kertaa päivässä.

Haavainen paksusuolitulehdus

- Suositeltu annos on 10 mg kaksi kertaa päivässä 8 viikon ajan, jonka jälkeen annos on 5 mg kaksi kertaa päivässä.

- Lääkäri saattaa päättää jatkaa hoitoa alkuvaiheen annoksella 10 mg kaksi kertaa päivässä vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), minkä jälkeen annos on 5 mg kaksi kertaa päivässä.
- Lääkäri saattaa päättää lopettaa XELJANZ-hoidon, jos XELJANZ ei tehoa sairauteesi 16 viikon kuluessa.
- Jos potilas on aiemmin käyttänyt haavaisen paksusuolitulehdukseen hoitoon biologisia lääkkeitä (kuten tuumorinekroositekijän aktiivisuutta elimistössä salpaavia lääkkeitä) eivätkä nämä lääkkeet ole tehonneet, lääkäri saattaa päättää jatkaa hoitoa annoksella 10 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkäri kertoo, koskeeko tämä sinua.
- Jos ylläpitohoito XELJANZ-annoksella 5 mg kaksi kertaa päivässä ei tehoa sinulle, lääkäri saattaa päättää suurentaa annoksen 10 mg:aan kaksi kertaa päivässä.
- Jos hoitosi keskeytetään, lääkäri saattaa päättää aloittaa hoitosi uudelleen.

Pyri ottamaan tabletit samaan aikaan joka päivä (yksi tabletti aamuisin ja yksi tabletti iltaisin).

Lääkäri voi pienentää annosta, jos sinulla on maksa- tai munuaissairauksia tai jos sinulle määrätään tiettyjä muita lääkkeitä. Lääkäri voi myös lopettaa hoidon väliaikaisesti tai pysyvästi, jos verikokeiden tuloksissa havaitaan alhainen valkosolujen tai punasolujen määrä.

XELJANZ otetaan suun kautta. Voit ottaa XELJANZ-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Jos otat enemmän XELJANZ-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota **heti** yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohtat ottaa XELJANZ-tabletin

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava tabletti tavanomaisena ajankohtana ja jatka hoitoa aiempaan tapaan.

Jos lopetat XELJANZ-tablettien oton

Älä lopeta XELJANZ-tablettien ottamista keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Osa haittavaikutuksista saattaa kuitenkin olla vakavia ja vaatia lääkärinhoitoa.

Mahdollisesti vakavat haittavaikutukset

Harvoissa tapauksissa infektiot voivat olla hengenvaarallisia.

Jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sinun täytyy ottaa heti yhteyttä lääkäriin.

Vakavan infektion (esiintyy yleisesti) merkkejä ovat:

- kuume tai vilunväristykset
- yskä
- rakkuloita ihossa
- vatsakipu
- pitkittynyt päänsärky.

Allergisten reaktioiden (esiintyy harvoin) merkkejä ovat:

- puristuksen tunne rinnassa

- hengityksen vinkuminen
- voimakas huimaus tai pyörrytys
- huulten, kielen tai kurkun turpoaminen
- nokkosihottuma (kutina tai ihottuma).

Mahavaivojen (esiintyy melko harvoin: haavaumat tai reiät mahalaukun tai suolen seinämässä) merkkejä ovat:

- kuume
- vatsakipu tai vatsan seudun kipu
- verta ulosteessa
- selittämättömät ulostamiseen liittyvät muutokset.

Reikiä mahalaukun tai suolen seinämässä esiintyy yleisimmin potilailla, jotka käyttävät myös ei-steroidiaalisia tulehduskipulääkkeitä tai kortikosteroideja (esim. prednisonia).

Muut XELJANZ-hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä): keuhkoinfektio (keuhkokuume ja keuhkoputkitulehdus), vyöruusu (*Herpes zoster*), nenän, kurkun tai henkitorven infektiot (nenän ja nielun tulehdus), influenssa, nenän sivuontelotulehdus, virtsarakkotulehdus (kystiitti), kurkkukipu (faryngiitti), veren suurentunut lihasentsyymipitoisuus (merkki lihasongelmista), mahakipu (joka saattaa johtua mahalaukun limakalvon tulehduksesta), oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatusvaivat, nivelen nyrjähdys, veren punasolujen vähyys (anemia), kuume, uupumus (väsymys), jalkojen ja käsien turpoaminen, päänsärky, korkea verenpaine (hypertensio), yskä, ihottuma.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta): tuberkuloosi, munuaistulehdus, ihotulehdus, *Herpes simplex* tai yskänrokko (huuliherpes), veren valkosolujen vähyys, veren suurentunut maksaentsyymipitoisuus (merkki maksaongelmista), suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus (saattaa viitata munuaisongelmiin), suurentunut kolesterolipitoisuus, painon nousu, nestehukka, lihasvenähdys, lihas- ja nivelkipu, jännetulehdus, nivelten turpoaminen, poikkeavat tuntemukset, univaikeudet, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, ihon punoitus, kutina, rasvamaksa, kivulias suoliston sisäpinnan umpipussien tulehdus (divertikuliitti), virusinfektiot, suoliston virusinfektiot, jonkin tyyppinen ihosyöpä (ei-melanoottinen).

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta): veren infektio (sepsis), levinnyt luuston ja muiden elinten tuberkuloosi, muut epätavalliset infektiot, niveltulehdukset.

Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla 10 000:sta): aivojen ja selkäytimen tuberkuloosi, aivokalvotulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. XELJANZ-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia tablettien ulkonäössä (esim. rikkoutuneet tabletit tai tableteissa värimuutoksia).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä XELJANZ sisältää

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttava aine on tofasitinibi.
- Yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 5 mg tofasitinibia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti (katso kohta 2), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, hypromelloosi 6 cP (E464), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 ja triasetiini (E1518).

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttava aine on tofasitinibi.
- Yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 10 mg tofasitinibia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti (katso kohta 2), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, hypromelloosi 6 cP (E464), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, triasetiini (E1518), FD&C Blue #2/indigokarmiinalumiinilakka (E132) ja FD&C Blue #1/briljanttisininen FCF -alumiinilakka (E133).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen ja pyöreä.

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteinen tabletti on sininen ja pyöreä.

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Läpipainolevyssä on 14 tablettia. Läpipainopakkaukset sisältävät 56, 112 tai 182 tablettia ja purkkipakkaukset 60 tai 180 tablettia.

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Läpipainolevyssä on 14 tablettia. Läpipainopakkaukset sisältävät 56, 112 tai 182 tablettia ja purkkipakkaukset 60 tai 180 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België /Belgique / Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : + 35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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