

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter  
XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller tofacitinibcitrat, motsvarande 5 mg tofacitinib.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 59,44 mg laktos.

### XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter

Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller tofacitinibcitrat, motsvarande 10 mg tofacitinib.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 118,88 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

### Tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund tablett med diameter 7,9 mm, märkt "Pfizer" på ena sidan och "JKI 5" på den andra.

### Tofacitinib 10 mg filmdragerade tabletter

Blå, rund tablett med diameter 9,5 mm, märkt "Pfizer" på ena sidan och "JKI 10" på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Reumatoid artrit

Tofacitinib i kombination med metotrexat (MTX) är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar. Tofacitinib kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Psoriasisartrit

Tofacitinib i kombination med MTX är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit (PsA) hos

vuxna patienter när tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar (se avsnitt 5.1).

### Ulcerös kolit

Tofacitinib är indicerat för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (UC) som har fått otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar, eller varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel (se avsnitt 5.1)

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen ska inledas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av de sjukdomar för vilka tofacitinib är indicerat.

### Dosering

#### Reumatoid artrit och psoriasisartrit

Rekommenderad dos är 5 mg administrerat två gånger dagligen.

#### *Dosjustering*

Ingen dosjustering är nödvändig i kombination med MTX.

#### Ulcerös kolit

Rekommenderad dos är 10 mg administrerat oralt två gånger dagligen som induktion under 8 veckor och 5 mg administrerat två gånger dagligen som underhållsbehandling.

För patienter som inte fått tillräcklig terapeutisk nytta vecka 8 kan induktionsdosen om 10 mg två gånger dagligen förlängas i ytterligare 8 veckor (totalt 16 veckor), följt av 5 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling. Induktionsbehandlingen med tofacitinib ska avbrytas om patienten inte fått någon terapeutisk nytta av behandlingen vecka 16.

När det gäller vissa patienter, till exempel patienter med tidigare behandlingssvikt på tumörnekrosfaktorantagonister (TNF-antagonister), ska fortsatt behandling med 10 mg-dosen två gånger dagligen som underhållsbehandling övervägas för att bibehålla den terapeutiska nyttan (se avsnitt 5.1).

För patienter vars svar på tofacitinib 5 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling avtar kan eventuellt en ökning till tofacitinib 10 mg två gånger dagligen ge bättre resultat.

Patienter som svarat på behandlingen med tofacitinib kan eventuellt få reducerad dos kortikosteroider och/eller kan dessa sättas ut helt, i enlighet med gällande standardvård.

#### *Upprepad behandling vid ulcerös kolit*

Om behandlingen avbrutits kan förnyad behandling med tofacitinib övervägas. Vid uteblivet behandlingssvar kan återinsättning av tofacitinib 10 mg två gånger dagligen övervägas. I kliniska studier varade behandlingsavbrottet i upp till 1 år. Effekt kan åter erhållas genom 8 veckors behandling med 10 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

### Behandlingsavbrott och utsättning

Om patienten utvecklar en allvarlig infektion ska behandlingen med tofacitinib avbrytas till dess att infektionen är under kontroll.

Behandlingsavbrott kan behövas för hantering av dosrelaterade onormala laboratorievärden såsom lymfopeni, neutropeni och anemi. Som beskrivs i tabell 1, 2 och 3 nedan görs rekommendationerna för

tillfälligt behandlingsavbrott eller permanent avbrytande av behandling beroende på svårighetsgraden av onormala laboratorievärden (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att behandling inte påbörjas till patienter med ett absolut lymfocytantal (ALC) som understiger  $0,75 \times 10^9/l$ .

**Tabell 1: Lågt absolut lymfocytantal**

<b>Lågt absolut lymfocytantal (B-lymfocyter) (se avsnitt 4.4)</b>	
<b>Lab-värde (celler/l)</b>	<b>Rekommendation</b>
B-lymfocyter på minst $0,75 \times 10^9$	Ingen dosändring.
B-lymfocyter $0,5-0,75 \times 10^9$	Vid fortsatt (två rutinkontroller i följd inom detta intervall) låga värden inom detta intervall, ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas tills B-lymfocyter överstiger $0,75 \times 10^9$ .  Om patienter får tofacitinib 10 mg två gånger dagligen ska dosen minskas till tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.  Om patienter får tofacitinib 5 mg två gånger dagligen ska behandlingen avbrytas.  När B-lymfocyter överstiger $0,75 \times 10^9$ , återuppta behandlingen på kliniskt lämpligt sätt.
B-lymfocyter under $0,5 \times 10^9$	Om laboratorievärde bekräftas vid upprepad provtagning inom 7 dagar, bör behandlingen avbrytas.

Behandling bör inte påbörjas till patienter med ett absolut neutrofilantal (B-neutrofiler) som understiger  $1,0 \times 10^9/l$ .

**Tabell 2: Lågt absolut neutrofilantal**

<b>Lågt absolut neutrofilantal (B-neutrofiler) (se avsnitt 4.4)</b>	
<b>Lab-värde (celler/l)</b>	<b>Rekommendation</b>
B-neutrofiler över $1,0 \times 10^9$	Ingen dosändring.
B-neutrofiler $0,5-1,0 \times 10^9$	Vid fortsatt (två rutinkontroller i följd) låga värden inom detta intervall ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas tills B-neutrofiler överstiger $1,0 \times 10^9$ .  Om patienter får tofacitinib 10 mg två gånger dagligen ska dosen minskas till tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.  Om patienter får tofacitinib 5 mg två gånger dagligen ska behandlingen avbrytas.  När B-neutrofiler överstiger $1,0 \times 10^9$ , återuppta behandlingen på kliniskt lämpligt sätt.
B-neutrofiler lägre än $0,5 \times 10^9$	Om lab-värdet bekräftas vid upprepad mätning inom 7 dagar ska behandlingen avbrytas.

Behandling bör inte påbörjas till patienter med ett hemoglobinvärde understigande 90 g/l.

**Tabell 3: Lågt hemoglobinvärde**

<b>Lågt hemoglobinvärde (se avsnitt 4.4)</b>	
<b>Lab-värde (g/l)</b>	<b>Rekommendation</b>
Minskning med 20 g/l eller mindre och ett värde på 90 g/l eller mer	Ingen dosändring.
Minskning med mer än 20 g/l eller ett värde som understiger 80 g/l (bekräftat genom upprepad provtagning)	Behandling ska avbrytas tills hemoglobinvärdet har normaliserats.

*Läkemedelsinteraktioner*

Den totala dagliga tofacitinib-dosen ska halveras till patienter som får potenta hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (t.ex. ketokonazol) och till patienter som samtidigt får ett eller flera läkemedel som leder till både måttlig hämning av CYP3A4 och potent hämning av CYP2C19 (t.ex. flukonazol) (se avsnitt 4.4 och 4.5) på följande sätt:

- Tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen till patienter som får 5 mg två gånger dagligen
- Tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg två gånger dagligen till patienter som får 10 mg två gånger dagligen.

Särskilda populationer*Äldre*

Ingen dosjustering krävs för patienter i åldern 65 år och äldre. Det finns endast begränsade data om patienter i åldern 75 år och äldre.

*Nedsatt leverfunktion***Tabell 4: Dosjustering vid nedsatt leverfunktion**

<b>Nedsatt leverfunktion</b>	<b>Klassificering</b>	<b>Dosjustering</b>
Lindrig	Child-Pugh A	Ingen dosjustering behövs.
Måttlig	Child-Pugh B	Dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen i de fall den indicerade dosen vid normal leverfunktion är 5 mg två gånger dagligen.  Dosen ska minskas till 5 mg två gånger dagligen i de fall den indicerade dosen vid normal leverfunktion är 10 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).
Grav	Child-Pugh C	Tofacitinib ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

## Nedsatt njurleverfunktion

**Tabell 5: Dosjustering vid nedsatt njurfunktion**

Nedsatt njurfunktion	Kreatininclearance	Dosjustering
Lindrig	50–80 ml/min	Ingen dosjustering behövs.
Måttlig	30–49 ml/min	Ingen dosjustering behövs.
Grav	< 30 ml/min	Dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen i de fall den indicerade dosen vid normal njurfunktion är 5 mg två gånger dagligen.  Dosen ska minskas till 5 mg två gånger dagligen i de fall den indicerade dosen vid normal njurfunktion är 10 mg två gånger dagligen.  Patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska stå kvar på en reducerad dos även efter hemodialys (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för tofacitinib för barn under 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Oral användning.

Tofacitinib ges peroralt, med eller utan mat.

Om patienten har svårt att svälja kan tofacitinibs tabletter krossas och tas med vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv tuberkulos (TB), allvarlig infektion såsom sepsis, eller opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).
- Grav leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen är kontraindicerat till patienter som har ett eller flera av följande tillstånd:

- Användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonbehandling
- Hjärtsvikt
- Tidigare haft venös tromboembolism, antingen djup ventrombos eller lungemboli
- Ärftlig koagulationsstörning
- Malignitet
- Patienter som genomgår större operation.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Kombinerat med andra behandlingar

Tofacitinib har inte studerats och ska undvikas i kombination med läkemedel som TNF-antagonister, interleukin-1R-antagonister (IL-1R), IL-6R-antagonister, anti-CD20 monoklonala antikroppar, IL-17-antagonister, IL-12/IL-23-antagonister, anti-integriner, selektiva modulerare av co-stimulering och

potenta immunsuppressiva medel t.ex azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin och takrolimus på grund av eventuellt ökad immunsuppression och ökad risk för infektion.

Det fanns en högre förekomst av biverkningar för kombinationen av tofacitinib med metotrexat jämfört med tofacitinib som monoterapi i kliniska RA-studier.

Användning av tofacitinib i kombination med fosfodiesteras 4-hämmare har inte studerats i kliniska studier.

### Allvarliga infektioner

Allvarliga och ibland dödliga infektioner orsakade av bakterier, mykobakterier, invasiva svampar, virus eller andra opportunistiska patogener har rapporterats hos patienter som får tofacitinib. Risken för opportunistiska infektioner är högre i asiatiska områden (se avsnitt 4.8). Patienter som har reumatoid artrit och tar kortikosteroider kan vara predisponerade för infektion.

Behandling med tofacitinib ska inte påbörjas hos patienter med aktiva infektioner, vilket även gäller lokaliserade infektioner.

Risken och nyttan med behandlingen ska övervägas innan tofacitinib sätts in till patienter

- med recidiverande infektioner
- med en allvarlig eller opportunistisk infektion i anamnesen
- som har vistats eller rest omkring i områden med endemiska mykoser
- som har ett underliggande tillstånd som kan göra dem predisponerade för infektion.

Patienterna ska övervakas noga avseende tecken och symtom på infektion som utvecklas under och efter behandling med tofacitinib. Om en patient får en allvarlig infektion, en opportunistisk infektion eller sepsis ska behandlingen avbrytas. En patient som får en ny infektion under behandling med tofacitinib ska genomgå omedelbara och fullständiga diagnostiska undersökningar lämpade för en patient med nedsatt immunförsvar, lämplig antimikrobiell behandling ska sättas in och patienten ska övervakas noga.

Eftersom infektionsincidensen generellt är högre hos äldre och hos diabetiker ska försiktighet iaktas vid behandling av äldre patienter och diabetespatienter (se avsnitt 4.8).

Infektionsrisken kan vara högre vid ökad grad av lymfopeni. Vid bedömning av en individs infektionsrisk ska lymfocyttallet beaktas. Kriterier för utsättning och övervakning vid lymfopeni behandlas i avsnitt 4.2.

### Tuberkulos

Risken och nyttan med behandlingen ska övervägas innan tofacitinib sätts in till patienter:

- som har exponerats för TB
- som har vistats eller rest omkring i områden med endemisk TB.

Patienterna ska undersökas och testas avseende latent eller aktiv infektion innan administrering av tofacitinib och, enligt gällande riktlinjer, under administreringen.

Patienter med latent TB, som testar positivt, ska behandlas med rutinmässig antibakteriell behandling mot mykobakterier innan tofacitinib administreras.

Behandling mot tuberkulos ska också övervägas innan tofacitinib administreras till patienter som testar negativt för TB men som tidigare haft en latent eller aktiv TB där man inte kan bekräfta att patienten fått adekvat behandling; eller de som testar negativt men med riskfaktorer för TB-infektion. Konsultation med läkare specialiserad på behandling av TB rekommenderas inför beslutet om huruvida behandling mot tuberkulos är lämplig för en enskild patient. Patienterna ska övervakas noga avseende tecken och symtom på TB, även patienter som testats negativt för latent TB innan behandlingen inleddes.

### Virusreakivering

Virusreakivering och fall av herpes virus-reakivering (t.ex. herpes zoster) har observerats i kliniska studier av tofacitinib. Hos patienter som behandlas med tofacitinib tycks risken för herpes zoster vara högre hos:

- Japanska eller koreanska patienter
- Patienter med ett absolut lymfocytantal som understiger  $1,0 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.2)
- Patienter med långvarig RA som tidigare fått två eller fler biologiska sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD)
- Patienter som behandlas med 10 mg två gånger dagligen.

Tofacitinibs betydelse för reaktivering av kronisk virushepatit är okänd. Patienter med positivt resultat vid screening för hepatit B eller C var exkluderade från kliniska prövningar. Screening för virushepatit ska utföras enligt kliniska riktlinjer innan tofacitinib sätts in.

### Malignitet och lymfoproliferativ sjukdom

Nyttan och risken med tofacitinib-behandlingen ska övervägas innan behandling sätts in till patienter med pågående eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp (NMSC) som behandlats med lyckat resultat, eller när man överväger om behandling med tofacitinib ska fortsätta hos patient som utvecklar malign sjukdom. Tofacitinib kan eventuellt påverka patientens försvar mot maligniteter.

Lymfom har observerats hos patienter som behandlas med tofacitinib. Hos patienter med RA, särskilt de som har mycket aktiv sjukdom, kan risken att utveckla lymfom vara (upp till flerfaldigt) högre än hos den allmänna befolkningen. Tofacitinibs effekt på utvecklingen av lymfom är oklar.

Andra maligniteter som har observerats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning är bland annat lungcancer, bröstcancer, melanom, prostatacancer och pankreascancer.

Tofacitinibs effekt på utvecklingen av och sjukdomsförloppet för maligniteter är inte känd.

### Hudcancer av icke-melanomtyp

NMSC har observerats hos patienter som behandlas med tofacitinib. Risken för NMSC kan vara högre hos patienter som behandlas med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen än hos patienter som behandlas med 5 mg två gånger dagligen. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för patienter som löper ökad risk för hudcancer (se tabell 6 i avsnitt 4.8).

### Lungemboli

Lungemboli har observerats hos patienter som tar tofacitinib i kliniska prövningar och i rapporter efter marknadsintroduktion. Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen är kontraindicerat till patienter som har hög risk för lungemboli (se även avsnitt 4.3). Ytterligare riskfaktorer som bör beaktas vid bestämning av patientens risk för lungemboli är högre ålder, fetma, rökning och immobilisering.

### Interstitiell lungsjukdom

Försiktighet rekommenderas också för patienter med kronisk lungsjukdom i anamnesen, eftersom de kan vara mer mottagliga för infektioner. Interstitiell lungsjukdom (varav vissa fall med dödlig utgång) har rapporterats hos patienter som behandlats med tofacitinib i kliniska prövningar vid RA och efter godkännandet för försäljning, men betydelsen av Januskinas- (JAK-) hämning är inte känd i dessa fall. Asiatiska RA-patienter är kända för att löpa större risk för interstitiell lungsjukdom, varför försiktighet ska iaktas vid behandling av dessa patienter.



## Gastrointestinal perforation

Gastrointestinal perforation har rapporterats i kliniska prövningar men betydelsen av JAK-hämning är inte känd i dessa fall. Tofacitinib ska användas med försiktighet till patienter som kan ha ökad risk för gastrointestinal perforation (t.ex. patienter som tidigare haft divertikulit, patienter som samtidigt tar kortikosteroider och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)). Patienter som uppvisar nytillkomna tecken och symtom från buken ska omgående utredas för att möjliggöra tidig upptäckt av gastrointestinal perforation.

## Kardiovaskulär risk

RA- och PsA-patienter har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni och hyperlipidemi) hos patienter som behandlas med tofacitinib ska behandlas enligt normala rutiner.

## Leverenzym

Behandling med tofacitinib hade samband med en ökad incidens av förhöjda leverenzym hos vissa patienter (se avsnitt 4.8 om leverenzymprover). Försiktighet ska iaktas när man överväger att sätta in tofacitinib till patienter med förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT), särskilt vid insättning i kombination med potentiellt hepatotoxiska läkemedel såsom MTX. Efter insättning rekommenderas rutinmässig monitorering med leverprover och omedelbar utredning av orsakerna till eventuella förhöjda leverenzym för att identifiera vad som skulle kunna vara en läkemedelsinducerad leverskada. Om läkemedelsinducerad leverskada misstänks ska administreringen av tofacitinib avbrytas tills diagnosen har kunnat uteslutas.

## Överkänslighet

Efter godkännandet för försäljning har fall av överkänslighet i samband med administrering av tofacitinib rapporterats. Allergiska reaktioner innefattade angioödem och urtikaria; allvarliga reaktioner har inträffat. Vid en allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion ska tofacitinib genast sättas ut.

## Laboratorieparametrar

### *Lymfocyter*

Behandling med tofacitinib visade samband med ökad incidens av lymfopeni vid jämförelse med placebo. Lymfocytal understigande  $0,75 \times 10^9/l$  var kopplat till ökad incidens av allvarliga infektioner. Behandling med tofacitinib bör inte sättas in eller fortsätta hos patienter med bekräftat lymfocytal understigande  $0,75 \times 10^9/l$ . Lymfocyttallet ska kontrolleras vid baslinjen och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på lymfocytal finns i avsnitt 4.2.

### *Neutrofiler*

Behandling med tofacitinib visade samband med ökad incidens av neutropeni (mindre än  $2,0 \times 10^9/l$ ) vid jämförelse med placebo. Behandling med tofacitinib bör inte sättas in till patienter vars neutrofilal understiger  $1,0 \times 10^9/l$ . Neutrofilaltet ska kontrolleras vid baslinjen, efter 4 till 8 veckors behandling och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på neutrofilal finns i avsnitt 4.2.

### *Hemoglobin*

Behandling med tofacitinib har satts i samband med lägre hemoglobinnivåer. Tofacitinib bör inte sättas in till patienter vars hemoglobinvärde understiger 90 g/l. Hemoglobinvärdet ska kontrolleras inför insättning, efter 4 till 8 veckors behandling och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på hemoglobinvärdet finns i avsnitt 4.2.

### *Kontroll av lipider*

Behandling med tofacitinib visade samband med förhöjda lipidvärden t.ex. totalt kolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Maximala effekter observerades i allmänhet inom 6 veckor. Lipidvärdena ska kontrolleras 8 veckor efter insättning av tofacitinib. Patienterna ska behandlas i

enlighet med kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi. Förhöjt totalt kolesterol och LDL-kolesterol i samband med tofacitinib-behandling kan med statinbehandling återgå till utgångsvärdena.

### Vaccinationer

Innan tofacitinib sätts in, rekommenderas att alla patienter uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för allmän vaccination. Levande vacciner rekommenderas inte till patienter som samtidigt behandlas med tofacitinib. Vid beslutet att använda levande vacciner innan tofacitinib-behandling ska hänsyn tas till redan befintlig immunsuppression hos en viss patient.

Profylaktisk zoster-vaccination ska övervägas i enlighet med vaccinationsriktlinjer. Särskild uppmärksamhet ska ägnas patienter med långvarig RA som tidigare fått två eller flera biologiska DMARD. Om levande vaccin mot herpes zoster administreras ska det endast ges till patienter med känd anamnes på vattkoppor eller patienter som är seropositiva för varicella zoster-virus (VZV). Om anamnes på vattkoppor anses tveksam eller otillförlitlig rekommenderas att patienten testas för antikroppar mot VZV.

Vaccination med levande vacciner ska ske minst 2 veckor, men företrädesvis 4 veckor innan tofacitinib behandling eller i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunmodulerande läkemedel. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektion genom levande vacciner till patienter som får tofacitinib.

### Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

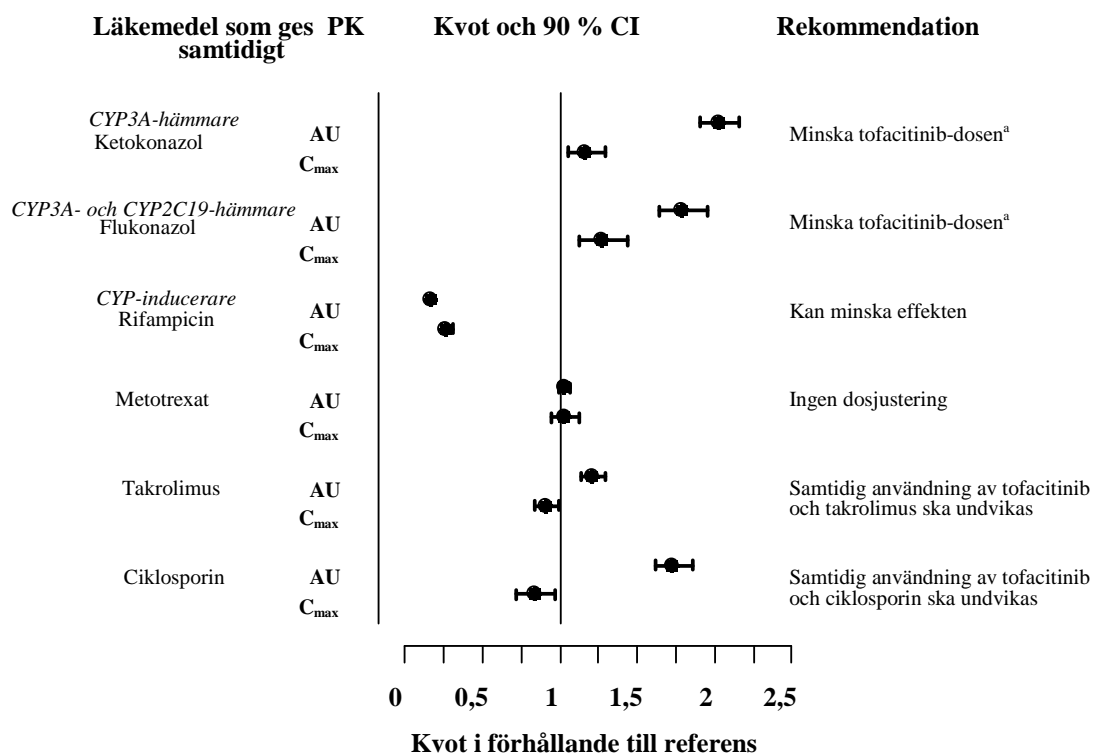
### Möjlig inverkan av andra läkemedel på tofacitinib farmakokinetik (PK)

Eftersom tofacitinib metaboliseras av CYP3A4 är interaktion med läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4 sannolik. Exponeringen för tofacitinib ökar om det ges samtidigt med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) eller när administrering av ett eller flera samtidiga läkemedel leder till såväl en måttlig hämning av CYP3A4 som en stark hämning av CYP2C19 (t.ex. flukonazol) (se avsnitt 4.2).

Exponeringen för tofacitinib minskar om det ges samtidigt med potenta CYP-inducerare (t.ex. rifampicin). Hämmare av enbart CYP2C19 eller P-glykoprotein förändrar sannolikt inte farmakokinetiken för tofacitinib.

Administrering samtidigt med ketokonazol (stark CYP3A4-hämmare), flukonazol (måttlig CYP3A4- och potent CYP2C19-hämmare), takrolimus (svag CYP3A4-hämmare) och ciklosporin (måttlig CYP3A4-hämmare) ökade AUC för tofacitinib, medan rifampicin (potent CYP-inducerare) minskade AUC för tofacitinib. Samtidig administrering av tofacitinib och potenta CYP-inducerare (t.ex. rifampicin) kan leda till utebliven eller lägre klinisk respons (se figur 1). Samtidig administrering av potenta inducerare av CYP3A4 och tofacitinib rekommenderas inte. Samtidig administrering av ketokonazol och flukonazol ökade  $C_{max}$  för tofacitinib, medan takrolimus, ciklosporin och rifampicin minskade  $C_{max}$  för tofacitinib. Samtidig administrering av metotrexat 15–25 mg en gång per vecka hade ingen effekt på farmakokinetiken för tofacitinib hos RA-patienter (se figur 1).

**Figur 1. Andra läkemedels inverkan på tofacitinibs farmakokinetik**



Obs! Referensgruppen fick enbart tofacitinib.

<sup>a</sup> Tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg två gånger dagligen till patienter som får 10 mg två gånger dagligen. Tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen till patienter som får 5 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

#### Möjlig inverkan av tofacitinib på andra läkemedels farmakokinetik

Samtidig administrering av tofacitinib påverkade inte farmakokinetiken för orala preventivmedel, levonorgestrel eller etinylöstradiol hos friska kvinnliga försökspersoner.

Hos RA-patienter sänkte samtidig administrering av tofacitinib och metotrexat 15–25 mg en gång per vecka AUC och C<sub>max</sub> för metotrexat med 10 % respektive 13 %. Den minskade exponeringen för metotrexat motiverar inte någon dosändring av metotrexat för enskilda patienter.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det saknas adekvata och välkontrollerade studier av användning av tofacitinib till gravida kvinnor. Tofacitinib har visat sig vara teratogent hos råttor och kanin och påverka förlossning och peri-/postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är användning av tofacitinib under graviditet kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

##### Fertila kvinnor/preventivmedel till kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen med tofacitinib och i minst 4 veckor efter den sista dosen.

## Amning

Det är okänt om tofacitinib utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Tofacitinib utsöndras i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är användning av tofacitinib under amning kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

## Fertilitet

Inga formella studier av den potentiella effekten på människans fertilitet har utförts. Tofacitinib försämrade fertiliteten hos honrättor men inte hos hanrättor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tofacitinib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

##### *Reumatoid artrit*

De vanligaste allvarliga biverkningarna var svåra infektioner (se avsnitt 4.4). De vanligaste allvarliga infektionerna som rapporterades med tofacitinib var pneumoni, cellulit, herpes zoster, urinvägsinfektion, divertikulit och blindtarmsinflammation. Bland opportunistiska infektioner rapporterades tuberkulos och andra mykobakteriella infektioner, cryptococcus, histoplasmos, esofageal kandidos, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus, BK-virusinfektioner och listerios med tofacitinib. Vissa patienter fick spridd snarare än lokaliserad sjukdom. Andra allvarliga infektioner som inte rapporterats i kliniska studier kan också förekomma (t.ex. koccidioidomykos).

De oftast rapporterade biverkningarna under de första 3 månaderna i kontrollerade kliniska prövningar var huvudvärk, övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, diarré, illamående och hypertoni (se tabell 6 ”Biverkningar”, som bygger på samtliga studier).

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebo- eller metotrexat-kontrollerade studierna var 3,8 % för patienter som tog tofacitinib. De infektioner som oftast ledde till behandlingsavbrott var herpes zoster och pneumoni.

##### *Psoriasisartrit*

Totalt sett överensstämde säkerhetsprofilen som observerades hos patienter med aktiv PsA som behandlades med tofacitinib med säkerhetsprofilen hos RA-patienter som behandlades med tofacitinib.

##### *Ulcerös kolit*

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i induktionsstudierna var huvudvärk, nasofaryngit, illamående och artralgi.

I induktions- och underhållsstudierna var den vanligaste kategorin av allvarliga biverkningar både för tofacitinib-gruppen och placebogruppen gastrointestinala sjukdomar och infektioner, och den vanligaste allvarliga biverkningen var förvärrad UC.

Totalt sett var säkerhetsprofilen för patienter med UC som behandlades tofacitinib överensstämmande med säkerhetsprofilen för tofacitinib vid användning mot RA.

#### Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan har rapporterats i kliniska studier av patienter med RA, PsA och UC och redovisas per organsystem och frekvenskategori, den senare definierad som: mycket vanliga

( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom respektive frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

**Tabell 6: Biverkningar**

Organsystem	Vanliga $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$	Mycet sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Pneumoni Influensa Herpes zoster Urinvägsinfektion Sinuit Bronkit Nasofaryngit Faryngit	Tuberkulos Divertikulit Pyelonefrit Cellulit Herpes simplex Gastroenterit, virusorsakad Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Disseminerad TB Nekrotiserande fasciit Bakteriemi Stafylokockbakteriemi <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni Pneumokockpneumoni Bakteriell pneumoni Encefalit Atypisk mykobakterieinfektion Cytomegalovirusinfektion Bakteriell artrit	Tuberkulos i centrala nervsystemet Kryptokockmeningit Infektion med <i>Mycobacterium avium</i> -komplex	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Hudcancer av icke-melanomtyp			
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Leukopeni Lymfopeni Neutropeni			
Immunsystemet					Överkänslighet* Angioödem* Urtikaria*
Metabolism och nutrition		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			
Psykiska störningar		Insomni			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesi			
Blodkärl	Hypertoni				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Dyspné Svullna bihålor			

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarm-kanalen	Buksmärto r Kräkningar Diarré Illamående Gastrit Dyspepsi				
Lever och gallvägar		Hepatisk steatos			
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Erytem Klåda			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Muskuloskeleta la smärtor Ledsvullnad Tendonit			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia Perifert ödem Trötthet				
Undersökningar	Förhöjt kreatin- fosfokinas i blodet	Förhöjda leverenzym er Förhöjda transaminaser Onormala leverfunktions- prover Förhöjt gammaglutamyl transferas Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodkolesterol Förhöjt LDL Viktökning			
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer		Ligamentskada Muskelsträckni ng			

\* Spontan rapporteringsdata

### Beskrivning av valda biverkningar

#### *Infektioner totalt*

#### *Reumatoid artrit*

I kontrollerade kliniska fas 3-studier var infektionsfrekvensen under månad 0–3 hos patienter som fick tofacitinib som monoterapi i doserna 5 mg två gånger dagligen (totalt 616 patienter) och 10 mg två gånger dagligen (totalt 642 patienter) 16,2 % (100 patienter) respektive 17,9 % (115 patienter), jämfört med 18,9 % (23 patienter) i placebogruppen (totalt 122 patienter). I kontrollerade kliniska fas 3-studier där patienterna bakgrundsbehandlades med DMARD var infektionsfrekvensen under månad 0–3 hos patienter som fick tofacitinib i doserna 5 mg två gånger dagligen (totalt 973 patienter) och 10 mg två gånger dagligen (totalt 969 patienter) plus DMARD, 21,3 % (207 patienter) respektive 21,8 %

(211 patienter), jämfört med 18,4 % (103 patienter) i placebo plus DMARD-gruppen (totalt 559 patienter).

De infektioner som oftast rapporterades var övre luftvägsinfektioner och nasofaryngit (3,7 % respektive 3,2 %).

Den totala infektionsincidensen med tofacitinib i populationen för bedömning av långtidssäkerhet vid alla exponeringar (totalt 4 867 patienter) var 46,1 patienter med händelser per 100 patientår (43,8 respektive 47,2 patienter med händelser för 5 mg respektive 10 mg två gånger dagligen). Hos patienterna som fick monoterapi (totalt 1 750) var frekvensen 48,9 respektive 41,9 patienter med händelser per 100 patientår för 5 mg respektive 10 mg två gånger dagligen. Hos patienter (totalt 3 117) som bakgrundsbehandlades med DMARD var frekvensen 41,0 respektive 50,3 patienter med händelser per 100 patientår för 5 mg respektive 10 mg två gånger dagligen.

#### Ulcerös kolit

I de randomiserade 8 veckor långa induktionsstudierna i fas 2/3 var andelen patienter med infektion 21,1 % (198 patienter) i gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och 15,2 % (43 patienter) i gruppen som fick placebo. I den randomiserade 52 veckor långa underhållsstudien i fas 3 var andelen patienter med infektioner 35,9 % (71 patienter) i gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och 39,8 % (78 patienter) i gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, jämfört med 24,2 % (48 patienter) i placebogruppen.

Totalt sett vid behandling med tofacitinib har den oftast rapporterade infektionen varit nasofaryngit, som drabbade 18,2 % av patienterna (211 patienter).

Totalt sett vid behandling med tofacitinib har den totala incidensen för infektioner varit 60,3 händelser per 100 patientår (inträffade hos 49,4 % av patienterna, totalt 572 patienter).

#### *Allvarliga infektioner*

##### Reumatoid artrit

I de kontrollerade kliniska studierna på 6 respektive 24 månader var frekvensen allvarliga infektioner i gruppen som fick tofacitinib som monoterapi i dosen 5 mg två gånger dagligen 1,7 patienter med händelser per 100 patientår. I gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen som monoterapi var frekvensen 1,6 patienter med händelser per 100 patientår, medan den i placebogruppen var 0 händelser per 100 patientår och i metotrexat-gruppen 1,9 patienter per 100 patientår.

I studier med 6, 12 och 24 månaders varaktighet var frekvensen allvarliga infektioner i grupperna som fick 5 mg tofacitinib två gånger dagligen plus DMARD och 10 mg tofacitinib två gånger dagligen plus DMARD 3,6 respektive 3,4 patienter med händelser per 100 patientår, jämfört med 1,7 patienter med händelser per 100 patientår i gruppen som fick placebo plus DMARD.

I populationen för bedömning av långtidssäkerheten vid alla exponeringar var den totala frekvensen allvarliga infektioner 2,4 respektive 3,0 patienter med händelser per 100 patientår för 5 mg respektive 10 mg tofacitinib två gånger dagligen. De vanligaste allvarliga infektionerna var pneumoni, herpes zoster, urinvägsinfektion, cellulit, gastroenterit och divertikulit. Fall av opportunistiska infektioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

##### Ulcerös kolit

Incidens och typ av allvarliga infektioner i kliniska UC studier var generellt likartade de som rapporterades i kliniska RA-studier med tofacitinib som monoterapi.

#### *Allvarliga infektioner hos äldre*

Av de 4 271 patienter som rekryterades till RA-studierna I–VI (se avsnitt 5.1) var totalt 608 RA-patienter 65 år och äldre, varav 85 patienter var 75 år och äldre. Frekvensen allvarliga infektioner hos tofacitinib-behandlade patienter från 65 års ålder var högre än hos patienter under 65 år (4,8 per 100 patientår jämfört med 2,4 per 100 patientår).

Eftersom infektionsincidensen är högre hos den äldre populationen i allmänhet ska försiktighet iaktas när äldre personer behandlas (se avsnitt 4.4).

#### Virusreakivering

Patienter som behandlas med tofacitinib och som är av japanskt eller koreanskt ursprung, liksom patienter med långvarig RA som tidigare fått två eller flera biologiska DMARD samt patienter med lymfocytal mindre än  $1,0 \times 10^9/l$ , eller behandlas med 10 mg två gånger dagligen, kan ha en ökad risk för herpes zoster (se avsnitt 4.4).

#### Laboratorietester

##### *Lymfocyter*

I de kontrollerade kliniska RA-studierna förekom bekräftad sänkning av lymfocytal till under  $0,5 \times 10^9/l$  hos 0,3 % av patienterna och för lymfocytal mellan  $0,5 \times 10^9$  och  $0,75 \times 10^9/l$  hos 1,9 % av patienterna sammantaget för doserna 5 mg två gånger dagligen och 10 mg två gånger dagligen.

I RA-populationen för bedömning av långtidssäkerheten förekom bekräftad sänkning av lymfocyttalet till under  $0,5 \times 10^9/l$  hos 1,3 % av patienterna och för lymfocytal mellan  $0,5 \times 10^9$  och  $0,75 \times 10^9/l$  hos 8,4 % av patienterna sammantaget för doserna 5 mg två gånger dagligen och 10 mg två gånger dagligen.

Bekräftade lymfocytal understigande  $0,75 \times 10^9/l$  hade samband med ökad incidens av allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).

I de kliniska UC-studierna observerades likartade förändringar av ALC vid tofacitinib-behandling som i de kliniska RA-studierna.

##### *Neutrofiler*

I de kontrollerade kliniska RA-studierna förekom bekräftad sänkning av neutrofital till under  $1,0 \times 10^9/l$  hos 0,08 % av patienterna sammantaget för doserna 5 mg två gånger dagligen och 10 mg två gånger dagligen. Inga bekräftade sänkningar av neutrofital till under  $0,5 \times 10^9/l$  observerades i någon behandlingsgrupp. Det fanns inget klart samband mellan neutropeni och allvarliga infektioner.

I RA-populationen för bedömning av långtidssäkerheten var mönstret och incidensen av bekräftade sänkningar av ANC i överensstämmelse med iakttagelserna i kontrollerade kliniska studier (se avsnitt 4.4).

I de kliniska UC-studierna observerades likartade förändringar av ANC vid tofacitinib-behandling som i de kliniska RA-studierna.

##### *Leverenzymtester*

Bekräftade öknings av leverenzymvärden som översteg tre gånger den övre normalgränsen ( $3 \times \text{ULN}$ ) var mindre vanliga hos RA-patienter. Hos de patienter som fick förhöjda leverenzymvärden resulterade ändring av behandlingsregimen, t.ex. minskad dos av samtidigt använd DMARD, avbrott i tofacitinib-behandlingen eller minskad tofacitinib-dos, i en sänkning eller normalisering av leverenzymvärdena.

I den kontrollerade delen av fas 3-studien av monoterapi vid RA (0–3 månader), (studie I, se avsnitt 5.1), sågs förhöjda ALAT-värden som översteg  $3 \times \text{ULN}$  hos 1,65 %, 0,41 % och 0 % av patienterna som fick placebo respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. I denna studie observerades ASAT-höjningar som översteg  $3 \times \text{ULN}$  hos 1,65 %, 0,41 % respektive 0 % hos patienterna som fick placebo respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

I RA-monoterapistudien i fas 3 (0–24 månader) (studie VI, se avsnitt 5.1), observerades ALAT-höjningar som översteg  $3 \times \text{ULN}$  hos 7,1 %, 3,0 % respektive 3,0 % hos patienterna som fick metotrexat respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. I denna studie observerades ASAT-höjningar som översteg  $3 \times \text{ULN}$  hos 3,3 %, 1,6 % respektive 1,5 % hos patienterna som fick



metotrexat respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

I den kontrollerade delen av fas 3-studien med DMARD som bakgrundsbehandling vid RA (0–3 månader), (studie II–V, se avsnitt 5.1), sågs förhöjda ALAT-värden som översteg 3 x ULN hos 0,9 %, 1,24 % och 1,14 % av patienterna som fick placebo respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. I dessa studier observerades ASAT-höjningar som översteg 3 x ULN hos 0,72 %, 0,5 % respektive 0,31 % hos patienterna som fick placebo respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

I förlängningsstudier, som monoterapi vid RA, sågs förhöjda ALAT-värden som översteg 3 x ULN hos 1,1 % och 1,4 % av patienterna som fick tofacitinib 5 mg respektive 10 mg två gånger dagligen. ASAT-höjningar som översteg 3 x ULN observerades hos <1,0 % för både tofacitinib 5 mg och 10 mg två gånger dagligen.

I förlängningsstudier, med DMARD som bakgrundsbehandling vid RA, observerades förhöjda ALAT-värden som översteg 3 x ULN hos 1,8 % och 1,6 % av patienterna som fick tofacitinib 5 mg respektive 10 mg två gånger dagligen. ASAT-höjningar som översteg 3 x ULN observerades hos <1,0 % för både tofacitinib 5 mg och 10 mg två gånger dagligen.

I de kliniska UC-studierna observerades likartade förändringar av leverenzymtester vid tofacitinib-behandling som i de kliniska RA-studierna.

### *Lipider*

Förhöjda lipidvärden (totalt kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider) analyserades först 1 månad efter initiering av tofacitinib i de kontrollerade dubbelblinda kliniska prövningarna vid RA. Vid denna tidpunkt kunde ökning observeras som därefter höll sig stabila. Förändring av lipidvärdena från baslinjen och fram till studiens slut (6–24 månader) i de kontrollerade kliniska prövningarna vid RA sammanfattas nedan:

- Genomsnittligt LDL-kolesterol hade vid månad 12 ökat med 15 % i gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och med 20 % i gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, och vid månad 24 med 16 % i gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och med 19 % i gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen.
- Genomsnittligt HDL-kolesterol hade vid månad 12 ökat med 17 % i gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och med 18 % i gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, och vid månad 24 med 19 % i gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och med 20 % i gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen.

När tofacitinib satts ut återgick lipidvärdena till baslinjevärdena.

Genomsnittlig LDL-kolesterol/HDL-kolesterolkvot och apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-kvot var i stort oförändrade hos de patienter som fick tofacitinib.

I en kontrollerad klinisk RA-prövning återgick de förhöjda LDL-kolesterolvärdena och ApoB efter statinbehandling till de nivåer som gällde före behandlingen.

I RA-populationen för bedömning av långtidssäkerheten var de förhöjda lipidparametrarna i samstämmighet med observationer i kontrollerade kliniska studier.

I de kliniska UC-studierna observerades likartade förändringar av lipider vid tofacitinib-behandling som i de kliniska RA-studierna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Vid en överdosering rekommenderas övervakning av patienten avseende tecken och symtom på biverkningar. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering med tofacitinib. Behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande.

Farmakokinetiska data upp till och med en engångsdos om 100 mg till friska frivilliga visar att över 95 % av den administrerade dosen kan förväntas vara eliminerad inom 24 timmar.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA29

#### Verkningsmekanism

Tofacitinib är en potent, selektiv hämmare av januskinas (JAK) familjen. I enzymanalyser hämmar tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 och i mindre utsträckning TyK2. Däremot hämmar tofacitinib i liten grad andra kinaser i människans genom. I humana celler hämmar tofacitinib främst signaleringen från heterodimera cytokinreceptorer som associerar med JAK3 och/eller JAK1, med funktionell selektivitet framför cytokinreceptorer som signalerar via par av JAK2. Hämmningen av JAK1 och JAK3 av tofacitinib försvagar signalerna från interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) och typ I- och II-interferon, vilket leder till modulering av det immunologiska och inflammatoriska svaret.

#### Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med RA åtföljdes upp till 6 månaders behandling med tofacitinib av dosberoende minskningar av cirkulerande CD16/56+ naturliga mördarceller (NK-celler), med beräknade maximala minskningar ungefär 8–10 veckor efter behandlingsstarten. Dessa förändringar gick vanligen tillbaka inom 2–6 veckor efter utsättning av behandlingen. tofacitinib-behandling åtföljdes av dosberoende ökning av antalet B-celler. Förändringar av antalet T-lymfocyter och undergrupper av T-lymfocyter (CD3+, CD4+ och CD8+) var små och varierande.

Efter långtidsbehandling (tofacitinib-behandling med en mediantid på cirka 5 år), hade antalet CD4+ och CD8+ minskat med i median 28 % respektive 27 % från baslinjevärdet. I motsats till den observerade minskningen efter korttidsdosering, hade antalet CD16/56+ NK-celler ökat med i median 73 % från baslinjen. Antalet CD19+ B-celler uppvisade ingen fortsatt ökning efter långtidsbehandling med tofacitinib. Alla dessa förändringar av lymfocytundergrupperna återgick till baslinjevärdena efter tillfällig behandlingsutsättning. Man såg inga tecken på något samband mellan allvarliga eller opportunistiska infektioner eller herpes zoster och antalet celler i lymfocytundergrupperna (se avsnitt 4.2 angående övervakning av absolut lymfocytantal).

Förändringar av totalt IgG, IgM och IgA i serum under 6 månaders behandling med tofacitinib till patienter med RA var små, ej dosberoende och motsvarade de som sågs med placebo, vilket visar att ingen systemisk suppression av det humoral immunsystemet förelåg.

Efter behandling av RA-patienter med tofacitinib observerades snabba sänkningar av C-reaktivt protein (CRP) i serum, som kvarstod under hela behandlingen. Förändringar av CRP som observerats vid tofacitinib-behandling återgår inte helt inom 2 veckor efter utsättning, vilket visar på längre varaktighet för den farmakodynamiska aktiviteten jämfört med halveringstiden.

## Studier av vaccin

I en kontrollerad klinisk prövning där patienter med RA fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen eller placebo, var antalet respondenter på influensavaccin likartat i båda grupperna: Tofacitinib (57 %) och placebo (62 %). För pneumokockpolysackaridvaccin var antalet respondenter som följer: 32 % av patienterna som fick både tofacitinib och metotrexat; 62 % för tofacitinib som monoterapi; 62 % för metotrexat som monoterapi och 77 % för placebo. Den kliniska signifikansen av detta är okänd, men liknande resultat erhöles i en separat vaccinstudie av influensavaccin och pneumokockpolysackaridvaccin hos patienter som långtidsbehandlades med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen.

En kontrollerad studie utfördes på patienter med RA med metotrexat som bakgrundsbehandling som vaccinerades med levande försvagat virusvaccin (Zostavax<sup>®</sup>) 2 till 3 veckor innan en 12-veckors behandling med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller placebo sattes in. Efter 6 veckor sågs humoral och cellmedierad respons mot VZV både hos patienterna som fått tofacitinib och hos dem som fått placebo. Responsen var densamma som hos friska frivilliga personer från 50 års ålder. Hos en patient som tidigare inte haft någon varicella-infektion och inte hade några antikroppar mot varicella vid baslinjen sågs en spridning av vaccinstammen av varicella 16 dagar efter vaccinationen. Tofacitinib sattes ut och patienten återhämtade sig efter behandling med standarddoser av antiviralt läkemedel. Patienten utvecklade sedan ett starkt, men dock fördröjt, humoralt och cellulärt svar på vaccinet (se avsnitt 4.4).

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Reumatoid artrit*

Effekt och säkerhet för tofacitinib bedömdes i 6 randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade multicenterstudier på patienter över 18 års ålder med diagnostiserad aktiv RA enligt kriterierna från American College of Rheumatology (ACR). I tabell 7 redovisas studiedesign och populationskaraktistika.

**Tabell 7: Kliniska prövningar i fas 3 av tofacitinib 5 mg och 10 mg två gånger dagligen till patienter med RA**

Studier	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiva <sup>a</sup>	MTX-IR
Kontroll	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Bakgrundsbehandling	Ingen <sup>b</sup>	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Ingen <sup>b</sup>	3 Parallella grupper: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib som monoterapi</li> <li>• Tofacitinib+ MTX</li> <li>ADA+MTX</li> </ul>
Karakteristika	Monoterapi	Olika csDMARD	Aktiv kontroll (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monoterapi, Aktiv komparator (MTX), röntgen	Tofacitinib med och utan MTX i jämförelse med ADA
Antal behandlade patienter	610	792	717	797	399	956	1 146
Studiens varaktighet	6 månader	1 år	1 år	2 år	6 månader	2 år	1 år
Co-primära effektmått <sup>c</sup>	Månad 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Månad 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Månad 3: HAQ-DI	Månad 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Månad 3: HAQ-DI	Månad 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Månad 3: HAQ-DI	Månad 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Månad 6: mTSS ACR70	Månad 6: ACR50
Tidpunkt för obligatorisk övergång från placebo till tofacitinib 5 eller 10 mg två gånger dagligen	Månad 3	Månad 6 (deltagare som fick placebo och hade < 20 % förbättring av antalet svullna och ömma leder gick över till tofacitinib månad 3)			Månad 3	NA	NA

<sup>a.</sup> ≤ 3 veckodoser (MTX-naiva).

<sup>b.</sup> Läkemedel mot malaria tilläts.

<sup>c.</sup> Co-primära effektmått var följande: genomsnittlig förändring av mTSS från baslinjen; procentandel av deltagarna som uppnådde ACR20- eller ACR70-respons; genomsnittlig förändring av HAQ-DI från baslinjen; procentandel av deltagarna som uppnådde DAS28-4(ESR) < 2,6 (remission).

mTSS = modified Total Sharp Score, ACR20(70) = ≥ 20 % (≥70 %) förbättring enligt American College of Rheumatology, DAS28 = Disease Activity Score 28 leder, ESR = sänkingsreaktion, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, DMARD = disease-modifying antirheumatic drug, IR = otillräcklig respons, csDMARD = conventional synthetic DMARD, TNFi = tumörnekrosfaktorhämmare, NA = ej tillämpligt, ADA = adalimumab, MTX = metotrexat.

## Klinisk respons

### *ACR-respons*

Procentandelen av de tofacitinib-behandlade patienterna som uppnådde ACR20-, ACR50- och ACR70-respons i studierna ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start och ORAL Strategy visas i tabell 8. I samtliga studier uppnådde patienterna som behandlats med 5 eller 10 mg tofacitinib två gånger dagligen statistiskt signifikant ACR20-, ACR50- och ACR70-respons vid månad 3 och månad 6 jämfört med patienterna som fick placebo (eller jämfört med metotrexat i ORAL Start).

Under hela studien ORAL Strategy var responsen på tofacitinib 5 mg två gånger dagligen + MTX numeriskt densamma som responsen på adalimumab 40 mg + MTX. Båda var numeriskt högre än tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Behandlingseffekten var densamma hos alla patienter oberoende av reumatoid faktor, ålder, kön, ras och sjukdomsstatus. Effekt inträdde snabbt (redan vecka 2 i studierna ORAL Solo, ORAL Sync och ORAL Step) och responsens styrka fortsatte att förbättras ju längre behandlingen pågick. Precis som med den totala ACR-responsen hos patienter behandlade med tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen, förbättrades var och en av komponenterna i ACR-responsen konsekvent från baslinjen, såsom: antalet ömma och svullna leder, patientens och läkarens globala bedömning; funktionsindex, smärtbedömning och CRP, jämfört med hos patienter som fick placebo plus metotrexat eller andra DMARD i samtliga studier.

**Tabell 8: Andelen (%) patienter med ACR-respons**

<b>ORAL Solo: Otillräcklig respons på DMARD</b>				
<b>Effekt-mått</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo N=122</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två gångar dagligen Monoterapi N=241</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två gångar dagligen Monoterapi N=243</b>
ACR20	Månad 3	26	60***	65***
	Månad 6	NA	69	71
ACR50	Månad 3	12	31***	37***
	Månad 6	NA	42	47
ACR70	Månad 3	6	15*	20***
	Månad 6	NA	22	29

<b>ORAL Sync: Otilräcklig respons på DMARD</b>					
<b>Effekt-mått</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + DMARD N=158</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen + DMARD N=312</b>		<b>Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen + DMARD N=315</b>
ACR20	Månad 3	27	56***		63***
	Månad 6	31	53***		57***
	Månad 12	NA	51		56
ACR50	Månad 3	9	27***		33***
	Månad 6	13	34***		36***
	Månad 12	NA	33		42
ACR70	Månad 3	2	8**		14***
	Månad 6	3	13***		16***
	Månad 12	NA	19		25
<b>ORAL Standard: Otilräcklig respons på MTX</b>					
<b>Effekt-mått</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo N=105</b>	<b>Tofacitinib två gånger dagligen + MTX</b>		<b>Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199</b>
ACR20			<b>5 mg N=198</b>	<b>10 mg N=197</b>	
	Månad 3	26	59***	57***	56***
	Månad 6	28	51***	51***	46**
	Månad 12	NA	48	49	48
ACR50	Månad 3	7	33***	27***	24***
	Månad 6	12	36***	34***	27**
	Månad 12	NA	36	36	33
ACR70	Månad 3	2	12**	15***	9*
	Månad 6	2	19***	21***	9*
	Månad 12	NA	22	23	17
<b>ORAL Scan: Otilräcklig respons på MTX</b>					
<b>Effekt-mått</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + MTX N=156</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen + MTX N=316</b>		<b>Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen + MTX N=309</b>
ACR20	Månad 3	27	55***		66***
	Månad 6	25	50***		62***
	Månad 12	NA	47		55
	Månad 24	NA	40		50
ACR50	Månad 3	8	28***		36***
	Månad 6	8	32***		44***
	Månad 12	NA	32		39
	Månad 24	NA	28		40
ACR70	Månad 3	3	10**		17***
	Månad 6	1	14***		22***
	Månad 12	NA	18		27
	Månad 24	NA	17		26
<b>ORAL Step: Otilräcklig respons på TNF-hämmare</b>					
<b>Effekt-mått</b>	<b>Tid</b>	<b>Placebo + MTX N=132</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen + MTX N=133</b>		<b>Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen + MTX N=134</b>
ACR20	Månad 3	24	41*		48***
	Månad 6	NA	51		54
ACR50	Månad 3	8	26***		28***
	Månad 6	NA	37		30

ACR70	Månad 3	2	14***	10*
	Månad 6	NA	16	16
<b>ORAL Start: MTX-naiva</b>				
<b>Effekt-mått</b>	<b>Tid</b>	<b>MTX N=184</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen Monoterapi N=370</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen Monoterapi N=394</b>
ACR20	Månad 3	52	69***	77***
	Månad 6	51	71***	75***
	Månad 12	51	67**	71***
	Månad 24	42	63***	64***
ACR50	Månad 3	20	40***	49***
	Månad 6	27	46***	56***
	Månad 12	33	49**	55***
	Månad 24	28	48***	49***
ACR70	Månad 3	5	20***	26***
	Månad 6	12	25***	37***
	Månad 12	15	28**	38***
	Månad 24	15	34***	37***
<b>Oral Strategy: Otilräcklig respons på MTX</b>				
<b>Effekt-mått</b>	<b>Tid</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen N=184</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen + MTX N=376</b>	<b>Adalimumab + MTX N=386</b>
ACR20	Månad 3	62,50	70,48†	69,17
	Månad 6	62,84	73,14†	70,98
	Månad 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Månad 3	31,51	40,96†	37,31
	Månad 6	38,28	46,01†	43,78
	Månad 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Månad 3	13,54	19,41†	14,51
	Månad 6	18,23	25,00†	20,73
	Månad 12	21,09	28,99†	25,91

\*p <0,05, \*\*p <0,001, \*\*\*p <0,0001 vs placebo (jämfört med MTX för oral Start),

†p <0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX vs tofacitinib 5 mg för ORAL Strategy (normala p-värden utan justering för multipla jämförelser)

QOW = varannan vecka, N = antal analyserade försökspersoner, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥20, 50, 70 % förbättring, NA = ej tillämpligt, MTX = metotrexat.

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

Patienter i fas 3-studierna hade en genomsnittlig poäng för sjukdomsaktivitet (DAS28-4[ESR]) på 6,1–6,7 vid baslinjen. Signifikanta minskningar av DAS28-4(ESR) från baslinjen (genomsnittlig förbättring) på 1,8–2,0 och 1,9–2,2 observerades hos patienterna som behandlades med doser om 5 mg respektive 10 mg två gånger dagligen, jämfört med hos placebobehandlade patienter (0,7–1,1) månad 3. Andelen patienter som uppnådde klinisk remission enligt DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) i ORAL Step, ORAL Sync och ORAL Standard visas i tabell 9.

**Tabell 9: Antal (%) försökspersoner som uppnådde remission enligt DAS28-4(ESR) < 2,6 vid månad 3 och 6**

	Tidpunkt	N	%
<b>ORAL Step: Otilträcklig respons på TNF-hämmare</b>			
Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. + MTX	Månad 3	133	6
Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. + MTX	Månad 3	134	8*
Placebo + MTX	Månad 3	132	2
<b>ORAL Sync: Otilträcklig respons på DMARD</b>			
Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.	Månad 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.	Månad 6	315	11***
Placebo	Månad 6	158	3
<b>ORAL Standard: Otilträcklig respons på MTX</b>			
Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. + MTX	Månad 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. + MTX	Månad 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. QOW + MTX	Månad 6	199	6*
Placebo + MTX	Månad 6	105	1

\*p < 0,05, \*\*\*p < 0,0001 jämfört med placebo, s.c.=subkutan, QOW=varannan vecka, N=antal analyserade försökspersoner, DAS28=Disease Activity Scale 28 leder, ESR=sänkingsreaktion.

#### *Radiografisk respons*

I ORAL Scan och ORAL Start bedömdes hämning av progression av strukturella ledsador radiografiskt och uttrycktes som genomsnittlig förändring från baslinjen av mTSS och dess komponenter, erosionspoäng och minskade ledspringor (JSN) månad 6 och månad 12.

I ORAL Scan resulterade tofacitinib 10 mg två gånger dagligen plus bakgrundsbehandling med metotrexat i signifikant större hämning av progressionen av strukturella skador än placebo plus metotrexat vid månad 6 och 12. Tofacitinib i dosen 5 mg två gånger plus metotrexat gav samma effekter på den genomsnittliga progressionen av strukturella skador (ej statistiskt signifikant). Analys av erosion och JSN-poäng överensstämde med det totala resultatet.

I placebo plus metotrexat-gruppen hade 78 % av patienterna ingen radiografisk progression (mTSS-förändring 0,5 eller mindre) månad 6 jämfört med 89 % respektive 87 % av patienterna som behandlades med tofacitinib 5 eller 10 mg (plus metotrexat) två gånger dagligen (båda signifikanta värden jämfört med placebo plus metotrexat).

I ORAL Start resulterade monoterapi med tofacitinib i signifikant större hämning av progressionen av strukturella skador jämfört med metotrexat månad 6 och 12, vilket visas i tabell 10, som kvarstod månad 24. Analys av erosion och JSN-poäng överensstämde med det totala resultatet.

I metotrexat-gruppen hade 70 % av patienterna inte någon radiografisk progression månad 6 jämfört med 83 % respektive 90 % av patienterna som behandlats med tofacitinib 5 eller 10 mg två gånger dagligen, båda signifikanta värden jämfört med metotrexat.



**Tabell 10: Radiografiska förändringar månad 6 och 12**

<b>ORAL Scan: Otillräcklig respons på MTX</b>					
	<b>Placebo + MTX  N=139 Medelvärde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. + MTX N=277 Medelvärde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. + MTX Genomsnittlig skillnad mot placebo<sup>b</sup> (CI)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. + MTX N=290 Medelvärde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. + MTX Genomsnittlig skillnad mot placebo<sup>b</sup> (CI)</b>
mTSS <sup>c</sup>					
Baslinjen	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Månad 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)
Månad 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
<b>ORAL Start: MTX-naiva</b>					
	<b>MTX N=168 Medelvärde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. N=344 Medelvärde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. Genomsnittlig skillnad mot MTX<sup>d</sup> (CI)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl N=368 Medelvärde (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl Genomsnittlig skillnad mot MTX<sup>d</sup> (CI)</b>
mTSS <sup>c</sup>					
Baslinjen	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Månad 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)
Månad 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

<sup>a</sup>SD = standardavvikelse

<sup>b</sup> Skillnaden mellan minsta kvadratmedelvärdena för tofacitinib minus placebo (95 % CI = 95 % konfidensintervall)

<sup>c</sup> Data för månad 6 och månad 12 är genomsnittlig förändring från baslinjen

<sup>d</sup> Skillnaden mellan minsta kvadratmedelvärdena för tofacitinib minus MTX (95 % CI = 95 % konfidensintervall)

#### *Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterat resultat*

Tofacitinib, använt enbart eller i kombination med metotrexat, har gett förbättrad fysisk funktion mätt enligt HAQ-DI. Patienter som fick tofacitinib 5 eller 10 mg två gånger dagligen uppvisade månad 3 (studierna ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard och ORAL Step) och månad 6 (studierna ORAL Sync och ORAL Standard) signifikant större förbättring från baslinjen av sin fysiska funktion jämfört med placebo. Patienter som behandlades med tofacitinib 5 eller 10 mg två gånger dagligen uppvisade redan vecka 2 signifikant större förbättring av sin fysiska funktion jämfört med placebo i studierna ORAL Solo och ORAL Sync. Förändringarna av HAQ-DI från baslinjen i studierna ORAL Standard, ORAL Step och ORAL Sync visas i tabell 11.

**Tabell 11: Genomsnittlig förändring av HAQ-DI från baslinjen månad 3**

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. + MTX	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
<b>ORAL Standard: Otillräcklig respons på MTX</b>			
<b>N=96</b>	<b>N=185</b>	<b>N=183</b>	<b>N=188</b>
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
<b>ORAL Step: Otillräcklig respons på TNF-hämmare</b>			
<b>N=118</b>	<b>N=117</b>	<b>N=125</b>	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
<b>Placebo + DMARD(s)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. + DMARD</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. + DMARD</b>	
<b>ORAL Sync: Otillräcklig respons på DMARDs</b>			
<b>N=147</b>	<b>N=292</b>	<b>N=292</b>	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

\*\*\* p<0,0001, tofacitinib versus placebo + MTX, LS = minsta kvadratmedelvärden, N = antal patienter, QOW = varannan vecka, NA = ej tillämpligt, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

Hälsorelaterad livskvalitet mättes med hjälp av Short Form Health Survey (SF-36). Patienterna som fick 5 eller 10 mg tofacitinib två gånger dagligen hade en signifikant större förbättring från baslinjen jämfört med placebo för samtliga 8 domäner samt för poäng på Physical Component Summary och Mental Component Summary månad 3 i ORAL Solo, ORAL Scan och ORAL Step. I ORAL Scan kvarstod förbättringen av genomsnittligt SF-36 i 12 månader hos patienterna som behandlats med tofacitinib.

Minskad trötthet mättes med hjälp av skalan Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) månad 3 i samtliga studier. Patienterna som fick 5 eller 10 mg tofacitinib två gånger dagligen hade en signifikant större förbättring från baslinjen avseende trötthet jämfört med placebo i samtliga fem studier. I ORAL Standard och ORAL Scan kvarstod förbättringen av genomsnittligt FACIT-F i 12 månader hos patienterna som behandlats med tofacitinib.

Förbättrad sömn mättes med hjälp av skalorna Sleep Problem Index I och II i Medical Outcomes Study Sleep (MOS-sleep) månad 3 i samtliga studier. Patienterna som fick 5 eller 10 mg tofacitinib två gånger dagligen hade en signifikant större förbättring från baslinjen på båda skalorna jämfört med placebo i ORAL Sync, ORAL Standard och ORAL Scan. I ORAL Standard och ORAL Scan kvarstod de genomsnittliga förbättringarna på båda skalorna i 12 månader hos patienterna som behandlats med tofacitinib.

#### Den kliniska responsens varaktighet

Effektens varaktighet utvärderades med frekvensen av ACR20-, ACR50- och ACR70-respons i studier av varaktigheten som pågick i upp till två år. Förändringen av genomsnittligt HAQ-DI och DAS28-4(ESR) kvarstod i båda grupperna som behandlats med tofacitinib under hela studietiden.

En pågående och en avslutad öppen studie för långtidsuppföljning visar att effekten av behandling med tofacitinib kvarstår i upp till 7 år.

#### *Psoriasisartrit*

Effekt och säkerhet för tofacitinib bedömdes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier på vuxna patienter med aktiv PsA ( $\geq 3$  svullna och  $\geq 3$  ömma leder). Patienterna måste ha aktiv plackpsoriasis vid screeningbesöket. I båda studierna var de primära effektmåten frekvensen av ACR20-respons och förändring av HAQ-DI vid månad 3 jämfört med vid baslinjen.

I studie PsA-I (OPAL BROADEN) utvärderades 422 patienter som tidigare haft otillräckligt behandlingssvar (på grund av dålig effekt eller intolerans) på ett csDMARD (MTX för 92,7 % av patienterna); 32,7 % av patienterna i denna studie hade tidigare fått otillräckligt behandlingssvar på

>1 csDMARD eller 1 csDMARD och ett målinriktat syntetiskt DMARD (tsDMARD). I OPAL BROADEN tilläts inte tidigare behandling med TNF-hämmare. Samtliga patienter måste få ett samtidigt csDMARD; 83,9 % av patienterna fick MTX samtidigt, 9,5% av patienterna fick samtidigt sulfasalazin och 5,7% av patienterna fick leflunomid samtidigt. Mediandurationen för PsA var 3,8 år. Vid baslinjen hade 79,9 % av patienterna entesit och 56,2 % hade daktylit. Patienterna som randomiserades till tofacitinib fick 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib10 mg två gånger dagligen i 12 månader. Patienterna som randomiserades till placebo övergick (blindat) vid månad 3 till antingen tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib10 mg två gånger dagligen och fick behandling till månad 12. Patienterna som randomiserades till adalimumab (aktiv kontrollarm) fick 40 mg subkutant varannan vecka i 12 månader.

I studie PsA-II (OPAL BEYOND) utvärderades 394 patienter som hade avbrutit behandling med en TNF-hämmare på grund av dålig effekt eller intolerans; 36,0 % hade tidigare fått otillräckligt behandlingssvar på > 1 biologiskt DMARD. Samtliga patienter måste erhålla kombinationsbehandling med ett csDMARD; 71,6 % av patienterna fick MTX samtidigt, 15,7% av patienterna fick samtidigt sulfasalazin och 8,6 % av patienterna fick leflunomid samtidigt. Mediandurationen för PsA var 7,5 år. Vid baslinjen hade 80,7 % av patienterna entesit och 49,2 % hade daktylit. Patienterna som randomiserades till tofacitinib fick 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib10 mg två gånger dagligen i 6 månader. Patienterna som randomiserades till placebo övergick (blindat) vid månad 3 till antingen tofacitinib5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib10 mg två gånger dagligen och fick behandling till månad 6.

#### *Tecken och symtom*

Behandling med tofacitinib resulterade i signifikanta förbättringar av vissa tecken och symtom på PsA, bedömt med hjälp av kriterier för ACR20-respons, vid jämförelse med placebo månad 3. Effekresultaten för viktiga effektmått som bedömdes redovisas i tabell 12.

**Tabell 12: Andelen (%) PsA-patienter som uppnådde klinisk respons samt genomsnittlig förändring från baslinjen i OPAL BROADEN- och OPAL BEYOND-studierna**

Behandl.- grupp	Konventionellt syntetiskt DMARD Otillräcklig respons <sup>a</sup> (TNFi-naiva)			TNFi Otillräcklig respons <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND <sup>c</sup>	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Månad 3	33 %	50 % <sup>d,*</sup>	52 % <sup>*</sup>	24 %	50 % <sup>d,***</sup>
Månad 6	NA	59 %	64 %	NA	60 %
Månad 12	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Månad 3	10 %	28 % <sup>e,**</sup>	33 % <sup>***</sup>	15 %	30 % <sup>e,*</sup>
Månad 6	NA	38 %	42 %	NA	38 %
Månad 12	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Månad 3	5 %	17 % <sup>e,*</sup>	19 % <sup>*</sup>	10 %	17 %
Månad 6	NA	18 %	30 %	NA	21 %
Månad 12	NA	23 %	29 %	-	-
$\Delta$ LEI <sup>f</sup>					
Månad 3	-0,4	-0,8	-1,1 <sup>*</sup>	-0,5	-1,3 <sup>*</sup>
Månad 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Månad 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
$\Delta$ DSS <sup>f</sup>					
Månad 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 <sup>*</sup>
Månad 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Månad 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 <sup>g</sup>					
Månad 3	15 %	43 % <sup>d,***</sup>	39 % <sup>**</sup>	14 %	21 %
Månad 6	NA	46 %	55 %	NA	34 %
Månad 12	NA	56 %	56 %	-	-

\*Nominellt  $p \leq 0,05$ ; \*\*Nominellt  $p < 0,001$ ; \*\*\*Nominellt  $p < 0,0001$  för aktiv behandling jämfört med placebo vid månad 3.

Förkortningar: BSA = kroppsytta;  $\Delta$ LEI = förändring från baslinjen enligt Leeds Enthesitis Index;  $\Delta$ DSS = förändring från baslinjen enligt Dactylitis Severity Score; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology, förbättring med  $\geq 20$  %, 50 %, 70 %; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; N = antal randomiserade och behandlade patienter; NA = Ej tillämpligt eftersom data för placebobehandling saknas efter månad 3 på grund av att placebo byttes ut mot tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen; s.c. q2W = subkutant en gång varannan vecka; TNFi = tumörnekrosfaktorhämmare; PASI = Psoriasis Area and Severity index; PASI75 =  $\geq 75$  % förbättring i PASI.

<sup>a</sup>Otillräcklig respons på minst ett csDMARD på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

<sup>b</sup>Otillräcklig respons på minst en TNFi på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

<sup>c</sup>OPAL BEYOND pågick i 6 månader.

<sup>d</sup>Uppnådd statistisk signifikans globalt vid  $p \leq 0,05$  enligt den fördefinierade testproceduren med "step-down".

<sup>e</sup>Uppnådd statistisk signifikans inom ACR-gruppen (ACR50 och ACR70) vid  $p \leq 0,05$  enligt den fördefinierade testproceduren med "step-down".

<sup>f</sup>För patienter med poäng  $> 0$  vid baslinjen.

<sup>g</sup>För patienter med BSA  $\geq 3$  % och PASI  $> 0$  vid baslinjen.

Av de patienter som behandlades med tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag hade både de som inte tidigare fått TNF-hämmare och de som fått otillräcklig respons på TNF-hämmare signifikant högre frekvens ACR20-respons än placebo vid månad 3. Vid genomgång av ålder, kön, etnicitet, sjukdomsaktivitet vid baslinjen och PsA-subtyp upptäcktes inga skillnader i responsen på tofacitinib. Antalet patienter med arthrit mutilans eller axiellt engagemang var för litet för en meningsfull bedömning. Statistiskt signifikanta ACR20-responsfrekvenser sågs med tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag i båda studierna redan vecka 2 (första bedömningen efter baslinjen) vid jämförelse med placebo.

I OPAL BROADEN uppnåddes minimal sjukdomsaktivitet (Minimal Disease Activity [MDA]) hos 26,2 % av patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag, hos 25,5 % av patienterna som fick adalimumab och hos 6,7 % av patienterna som fick placebo (skillnaden mellan tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag och placebo var 19,5 % [95 % CI: 9,9; 29,1]) månad 3. I OPAL BEYOND uppnåddes MDA av 22,9 % av patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag och av 14,5 % av patienterna som fick placebo, dock nådde tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag inte nominell statistisk signifikans (behandlingskillnad mot placebo var 8,4 % [95 % CI: -1,0; 17,8] vid månad 3).

#### Radiografisk respons

I studien OPAL BROADEN bedömdes leddskadornas utveckling radiografiskt med van der Heijde-modifierat Total Sharp Score (mTSS) och andelen patienter med radiografisk progression (mTSS-ökning från baslinjen på mer än 0,5) bedömdes månad 12. Vid månad 12 uppvisade 96 % av patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag och 98 % av patienterna som fick adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka inte någon radiografisk progression (mTSS-ökning från baslinjen på högst 0,5).

#### Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Förbättring av den fysiska funktionen uppmättes med HAQ-DI. Patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag hade en större förbättring ( $p \leq 0,05$ ) från baslinjen av den fysiska funktionen jämfört med placebo vid månad 3 (se tabell 13).

**Tabell 13: Förändring av HAQ-DI från baslinjen i PsA-studierna OPAL BROADEN och OPAL BEYOND**

Behandlingsgrupp	Förändring av minsta kvadratmedelvärden från baslinjen för HAQ-DI				
	Konventionellt syntetiskt DMARD Otillräcklig respons <sup>a</sup> (TNFi-naiva)			TNFi Otillräcklig respons <sup>b</sup>	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.
N	104	107	106	131	129
Månad 3	-0,18	-0,35 <sup>c,*</sup>	-0,38 <sup>*</sup>	-0,14	-0,39 <sup>c,***</sup>
Månad 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Månad 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

\* Nominellt  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* Nominellt  $p < 0,0001$  för aktiv behandling jämfört med placebo vid månad 3.

Förkortningar: DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; N = totalt antal patienter i den statistiska analysen; s.c. q2w = subkutant en gång varannan vecka; TNFi = tumörnekrosfaktorhämmare.

<sup>a</sup>Otillräcklig respons på minst ett konventionellt syntetiskt DMARD (csDMARD) på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

<sup>b</sup>Otillräcklig respons på minst en TNF-hämmare (TNFi) på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

<sup>c</sup>Uppnådd statistisk signifikans totalt vid  $p \leq 0,05$  enligt den fördefinierade testproceduren med "step-down".

Responsfrekvens enligt HAQ-DI (respons definierat som minskning från baslinjen med  $\geq 0,35$ ) vid månad 3 i OPAL BROADEN- och OPAL BEYOND-studierna var 53 % respektive 50 % hos patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag, 31 % respektive 28 % hos patienterna som fick placebo, och 53 % hos patienterna som fick adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka (endast OPAL BROADEN).

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med hjälp av SF-36v2, trötthet bedömdes med FACIT-F. Patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag fick en större förbättring från baslinjen jämfört med patienterna som fick placebo på SF-36v2-domänen för fysisk funktion, på SF-36v2 totalpoäng för fysiska komponenter samt för FACIT-F-poäng månad 3 i OPAL BROADEN- och OPAL BEYOND-studierna (nominellt  $p \leq 0,05$ ). Förbättringen från baslinjen i SF-36v2 och FACIT-F kvarstod till och med månad 6 (OPAL BROADEN och OPAL BEYOND) och månad 12 (OPAL BROADEN).

Patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag hade en större förbättring av artritmärta från baslinjen (uppmätt på visuell analog skala från 0 till 100) vid vecka 2 (första bedömningen efter baslinjen) till

och med månad 3 jämfört med placebo i OPAL BROADEN- och OPAL BEYOND-studierna (nominellt  $p \leq 0,05$ ).

#### Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet för tofacitinib vid behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (Mayo-poäng 6 till 12 med delpoäng för endoskopi på  $\geq 2$  och delpoäng för rektal blödning på  $\geq 1$ ) undersöktes i tre dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier: Två identiska induktionsstudier (OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2) följdes av en studie av underhållsbehandling (underhållsstudie) (OCTAVE Sustain). Studiedeltagarna hade haft minst en behandlingssvikt på konventionell terapi med kortikosteroider, immunmodulerande läkemedel och/eller TNF-hämmare. Samtidiga stabila doser av orala aminosalicylater och kortikosteroider (prednison eller motsvarande i dagliga doser på upp till 25 mg) var tillåtna med krav på nedtrappning av kortikosteroider fram till utsättning inom 15 veckor efter att underhållsstudien inletts. tofacitinib gavs som monoterapi (dvs. utan samtidig användning av biologiska eller immunsuppressiva läkemedel) för ulcerös kolit.

I tabell 14 finns ytterligare information om studiedesign och populationskaraktäristika.

**Tabell 14: Kliniska fas 3-studier av tofacitinib 5 och 10 mg två gånger dagligen till patienter med UC**

	<b>OCTAVE Induction 1</b>	<b>OCTAVE Induction 2</b>	<b>OCTAVE Sustain</b>
<b>Behandlingsgrupper (randomisering)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. Placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. Placebo (4:1)</b>	<b>Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. Placebo (1:1:1)</b>
Antal rekryterade patienter	598	541	593
Studielängd	8 veckor	8 veckor	52 veckor
Primärt effektmått	Remission	Remission	Remission
Sekundära huvudeffektmått	Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi	Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi	Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi  Fortsatt kortikosteroidfri remission hos patienter i remission vid baslinjen
Tidigare svikt på TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Tidigare svikt på kortikosteroid	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Tidigare svikt på immunsuppressiva	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Använde kortikosteroid vid baslinjen	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Förkortningar: TNFi=tumörnekrosfaktorhämmare; UC=ulcerös kolit.

Säkerhet och effekt för tofacitinib undersöktes även i en öppen förlängningsstudie (OCTAVE Open). Patienter som genomfört en av induktionsstudierna (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) men inte uppnått klinisk respons, och patienter som genomfört eller avbrutit i förtid på grund av behandlingssvikt i underhållsstudien (OCTAVE Sustain), kunde delta i OCTAVE Open. Om patienter från OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2 inte uppnått klinisk respons efter 8 veckor i OCTAVE Open avbröts deras deltagande i OCTAVE Open. Nedtrappning av kortikosteroider krävdes dessutom vid inträdet i OCTAVE Open.

### Effektdata vid induktion (OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2)

Primärt effektmått i OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2 var andelen patienter i remission vecka 8. Sekundärt huvudeffektmått var andelen patienter med förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi vecka 8. Remission definierades som klinisk remission (total Mayo-poäng  $\leq 2$  där ingen enskild delpoäng var  $>1$ ) samt delpoäng 0 för rektal blödning. Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som delpoäng 0 eller 1 för endoskopi.

En signifikant större andel av patienterna som behandlades med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen uppnådde remission, förbättrat slemhinneutseende, samt klinisk respons vecka 8, jämfört med placebo i båda studierna, se tabell 15.

Effektresultaten baserade på endoskopiska iakttagelser på studiekliniken överensstämde med resultaten som baserades på centrala endoskopiska iakttagelser.

**Tabell 15: Andelen patienter som uppnådde effektmåtten vecka 8 (i studierna OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2)**

Effektmått	OCTAVE Induction 1			
	Resultat central endoskopi		Resultat lokal endoskopi	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.	Placebo	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remission <sup>a</sup>	8,2 %	18,5 % <sup>‡</sup>	11,5 %	24,8 % <sup>‡</sup>
Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi <sup>b</sup>	15,6 %	31,3 % <sup>†</sup>	23,0 %	42,4 % <sup>*</sup>
Normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi <sup>c</sup>	1,6 %	6,7 % <sup>‡</sup>	2,5 %	10,9 % <sup>‡</sup>
Klinisk respons <sup>d</sup>	32,8 %	59,9 % <sup>*</sup>	34,4 %	60,7 % <sup>*</sup>
Effektmått	OCTAVE Induction 2			
	Resultat central endoskopi		Resultat lokal endoskopi	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.	Placebo	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remission <sup>a</sup>	3,6 %	16,6 % <sup>†</sup>	5,4 %	20,7 % <sup>†</sup>
Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi <sup>b</sup>	11,6 %	28,4 % <sup>†</sup>	15,2 %	36,4 % <sup>*</sup>
Normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi <sup>c</sup>	1,8 %	7,0 % <sup>‡</sup>	0,0 %	9,1 % <sup>‡</sup>
Klinisk respons <sup>d</sup>	28,6 %	55,0 % <sup>*</sup>	29,5 %	58,0 % <sup>*</sup>

\* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N=antal patienter i analysgruppen.

a. Primärt effektmått: Remission definierades som klinisk remission (Mayo-poäng  $\leq 2$  där ingen enskild delpoäng var  $>1$ ) samt delpoäng 0 för rektal blödning.

b. Sekundärt huvudeffektmått: Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0 (normal, eller inaktiv sjukdom) eller 1 (erytem, minskad kärleteckning).

c. Normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0.

d. Klinisk respons definierades som en minskning av Mayo-poäng från baslinjen på  $\geq 3$  poäng och  $\geq 30$  %, med åtföljande minskning av delpoäng för rektal blödning på  $\geq 1$  poäng eller absolut delpoäng för rektal blödning på 0 eller 1.

I båda undergrupperna av patienter med eller utan tidigare svikt på TNF-hämmare, uppnådde en större andel av dem som behandlades med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen remission och förbättrat

slemhinneutseende vecka 8 vid jämförelse med placebo. Denna behandlingsskillnad var konsekvent mellan de båda undergrupperna (tabell 16).

**Tabell 16. Andelen patienter som uppnått primärt effektmått och sekundära huvudeffektmått vecka 8 indelat efter undergrupper som fått TNF-hämmare (studierna OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2, resultat vid central endoskopi)**

<b>OCTAVE Induction 1</b>		
<b>Effektmått</b>	<b>Placebo N=122</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. N=476</b>
<b>Remission<sup>a</sup></b>		
Med tidigare svikt på TNF-hämmare	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Utan tidigare svikt på TNF-hämmare <sup>b</sup>	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
<b>Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi<sup>c</sup></b>		
Med tidigare svikt på TNF-hämmare	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Utan tidigare svikt på TNF-hämmare <sup>b</sup>	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
<b>OCTAVE Induction 2</b>		
<b>Effektmått</b>	<b>Placebo N=112</b>	<b>Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. N=429</b>
<b>Remission<sup>a</sup></b>		
Med tidigare svikt på TNF-hämmare	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Utan tidigare svikt på TNF-hämmare <sup>b</sup>	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
<b>Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi<sup>c</sup></b>		
Med tidigare svikt på TNF-hämmare	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Utan tidigare svikt på TNF-hämmare <sup>b</sup>	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF=tumörnekrosfaktor; N=antal patienter i analysgruppen.

<sup>a</sup>. Remission definierades som klinisk remission (Mayo-poäng  $\leq 2$  där ingen enskild delpoäng var  $>1$ ) och delpoäng 0 för rektal blödning.

<sup>b</sup>. Innefattade TNF-hämmarnaiva patienter

<sup>c</sup>. Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0 (normal, eller inaktiv sjukdom) eller 1 (erytem, minskad kärlecko).

Redan vecka 2, vid det första planerade besöket under studien, och vid alla efterföljande besök, observerades signifikanta skillnader mellan tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och placebo avseende förändring av rektal blödning och avföringsfrekvens från baslinjen, samt partiell Mayo-delpoäng.

#### *Studie av underhållsbehandling (OCTAVE Sustain)*

Patienter som genomfört 8 veckor i en av induktionsstudierna och uppnått klinisk respons randomiserades på nytt till OCTAVE Sustain. Vid baslinjen av OCTAVE Sustain var 179 av 593 patienter (30,2 %) i remission.

Primärt effektmått i OCTAVE Sustain var andelen patienter i remission vecka 52. De två sekundära effektmåtten var andelen patienter med förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi vecka 52 samt andelen patienter som fortfarande var i remission utan kortikosteroidanvändning såväl vecka 24 som vecka 52 av de patienter som var i remission vid baslinjen av OCTAVE Sustain.



En signifikant större andel av patienterna i både gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen uppnådde följande effektmått vecka 52 vid jämförelse med placebo: remission, förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi, normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi, bibehållen klinisk respons, remission hos patienter som var i remission vid baslinjen, samt fortsatt kortikosteroidfri remission såväl vecka 24 som vecka 52 hos patienter som var i remission vid baslinjen, se tabell 17.

**Tabell 17: Andelen patienter som uppnått effektmåtten vecka 52 (OCTAVE Sustain)**

Effektmått	Resultat central endoskopi			Resultat lokal endoskopi		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. N=198	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. N=198	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. N=197
Remission <sup>a</sup>	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi <sup>b</sup>	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi <sup>c</sup>	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Bibehållen klinisk respons <sup>d</sup>	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remission hos patienter i remission vid baslinjen <sup>a,f</sup>	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Fortsatt kortikosteroidfri remission såväl vecka 24 som vecka 52 hos patienter i remission vid baslinjen <sup>e,f</sup>	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Kortikosteroidfri remission hos patienter som tog kortikosteroider vid baslinjen <sup>a,g</sup>	10,9 %	27,7 % <sup>†</sup>	27,6 % <sup>†</sup>	13,9 %	32,7 % <sup>†</sup>	31,0 % <sup>†</sup>

\*p<0,0001; \*\*p<0,001; †p<0,05 för tofacitinib jämfört med placebo.

N=antal patienter i analysgruppen.

- Remission definierades som klinisk remission (Mayo-poäng  $\leq 2$  där ingen enskild delpoäng var  $>1$ ) och delpoäng 0 för rektal blödning.
- Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0 (normal, eller inaktiv sjukdom) eller 1 (erytem, minskad kärlteckning).
- Normalisering av slemhinnans utseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0.
- Bibehållen klinisk respons definierades som en minskning jämfört med i induktionsstudien (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) av Mayo-poäng från baslinjen på  $\geq 3$  poäng och  $\geq 30$  %, med åtföljande minskning av delpoäng för rektal blödning på  $\geq 1$  poäng, eller delpoäng 0 eller 1 för rektal blödning. Patienterna måste uppvisa klinisk respons vid baslinjen av underhållsstudien, OCTAVE Sustain,
- Fortsatt kortikosteroidfri remission definierades som patient i remission utan användning av kortikosteroider i minst 4 veckor före besöket vid såväl vecka 24 som vecka 52.
- N=59 för placebo, N=65 för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, N=55 för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen.
- N=101 för placebo, N=101 för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, N=87 för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen.

I båda undergrupperna av patienter med eller utan tidigare svikt på TNF-hämmare, uppnådde en större andel av dem som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen följande effektmått vecka 52: remission, förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi,

eller fortsatt kortikosteroidfri remission såväl vecka 24 som vecka 52 hos patienter som var i remission vid baslinjen (tabell 18). Denna behandlingsskillnad gentemot placebo var densamma för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i undergruppen patienter utan tidigare svikt på TNF-hämmare. I undergruppen patienter med tidigare svikt på TNF-hämmare var den observerade skillnaden gentemot placebo numeriskt större för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen än för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, med 9,7 jämfört med 16,7 procentenheter för primärt effektmått och sekundära huvudeffektmått.

**Tabell 18: Andelen patienter som uppnått primärt effektmått och sekundära huvudeffektmått vecka 52 indelat per TNF-hämmargrupp (OCTAVE Sustain, resultat vid central endoskopi)**

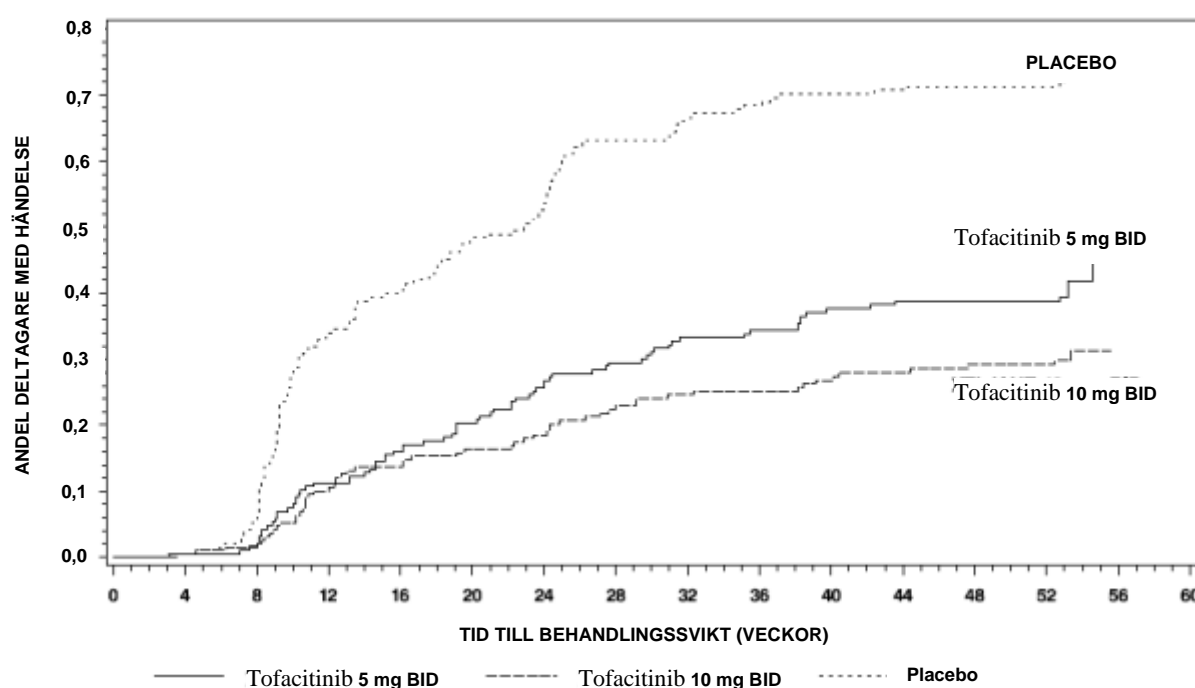
Effektmått	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. N=198	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. N=197
<b>Remission<sup>a</sup></b>			
Med tidigare svikt på TNF-hämmare	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Utan tidigare svikt på TNF-hämmare <sup>b</sup>	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
<b>Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi<sup>c</sup></b>			
Med tidigare svikt på TNF-hämmare	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Utan tidigare svikt på TNF-hämmare <sup>b</sup>	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
<b>Fortsatt kortikosteroidfri remission såväl vecka 24 som vecka 52 hos patienter i remission vid baslinjen<sup>d</sup></b>			
Med tidigare svikt på TNF-hämmare	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Utan tidigare svikt på TNF-hämmare <sup>b</sup>	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF=tumörnekrosfaktor; N=antal patienter i analysgruppen.

- a. Remission definierades som klinisk remission (Mayo-poäng  $\leq 2$  där ingen enskild delpoäng var  $>1$ ) och delpoäng 0 för rektal blödning.
- b. Innefattade TNF-hämmarnaiva patienter
- c. Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0 (normal, eller inaktiv sjukdom) eller 1 (erytem, minskad kärleteckning).
- d. Fortsatt kortikosteroidfri remission definierades som patient i remission utan användning av kortikosteroider i minst 4 veckor före besöket såväl vecka 24 som vecka 52.

Andelen patienter i båda tofacitinib-grupperna med behandlingssvikt var färre jämfört med placebo vid varje tidpunkt redan vecka 8, den första tid då behandlingssvikt bedömdes, se figur 2.

**Figur 2. Tid till behandlingssvikt i underhållsstudien OCTAVE Sustain (Kaplan-Meier-kurvor)**



$p < 0,0001$  för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen jämfört med placebo.

$p < 0,0001$  för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen jämfört med placebo.

BID = två gånger dagligen

Behandlingssvikt definierades som en ökning av Mayo-poäng på  $\geq 3$  poäng från baslinjen i underhållsstudien, åtföljt av en ökning av delpoäng för rektal blödning på  $\geq 1$  poäng, samt ökning av endoskopisk delpoäng på  $\geq 1$  som gav en absolut endoskopisk delpoäng på  $\geq 2$  efter minst 8 veckors behandling i studien.

#### Resultat relaterade till hälsa och livskvalitet

Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen gav större förbättring från baslinjen än placebo vad gällde den fysiska komponenten (PCS) och psykiska komponenten (MCS) och på alla 8 domäner i SF-36 i induktionsstudierna (OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2). I underhållsstudien (OCTAVE Sustain) uppvisade tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och tofacitinib 10 mg två gånger dagligen en längre bibehållen förbättring än placebo vad gällde PCS- och MCS-poängs, samt på alla 8 domäner i SF-36 vid vecka 24 och vecka 52.

Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen gav större förbättring från baslinjen än placebo vid vecka 8 och poäng för alla fyra domänerna i frågeformuläret för inflammatorisk tarmsjukdom (IBDQ) (tarmsymtom, systemisk funktion, emotionell funktion och social funktion) i induktionsstudierna (OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2). I underhållsstudien (OCTAVE Sustain) uppvisade tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och tofacitinib 10 mg två gånger dagligen en längre bibehållen förbättring än placebo vad gällde totalpoäng och poäng på alla 4 domäner i IBDQ vid vecka 24 och vecka 52.

Förbättringar sågs också i EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) och olika domäner i frågeformuläret Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC) för såväl induktions- som underhållsstudien, jämfört med placebo.

#### Öppen förlängningsstudie (OCTAVE Open)

Patienter som inte uppnått klinisk respons i någon av induktionsstudierna (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) efter 8 veckor med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen fick gå över till en öppen förlängningsstudie (OCTAVE Open). Efter ytterligare 8 veckor med tofacitinib 10 mg två

gångar dagligen i OCTAVE Open hade 53 % (154/293) av patienterna uppnått klinisk respons och 14 % (42/293) remission.

Patienter som uppnått klinisk respons i endera av induktionsstudierna (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen men som sviktade på behandlingen efter att dosen minskats till tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller efter behandlingsavbrott i OCTAVE Sustain (dvs. randomiserades till placebo), fick dosen ökad till tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i OCTAVE Open. Efter 8 veckor med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i OCTAVE Open hade 35 % av patienterna (20/58) som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i OCTAVE Sustain och 40 % (40/99) med dosavbrott i OCTAVE Sustain, uppnått remission. Vid månad 12 i OCTAVE Open var 52 % (25/48) respektive 45 % (37/83) av dessa patienter i remission.

Vid månad 12 i OCTAVE Open var dessutom 74 % (48/65) av patienterna som uppnått remission i slutet av OCTAVE Sustain på antingen tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen kvar i remission medan de fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tofacitinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för juvenil idiopatisk artrit och för ulcerös kolit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Tofacitinibs PK-profil kännetecknas av snabb absorption (maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,5–1 timme), snabb eliminering (halveringstid ca 3 timmar) och dosproportionell ökning av systemisk exponering. Steady state-koncentrationer uppnås inom 24–48 timmar med försumbar ackumulering efter administrering två gånger dagligen.

### Absorption och distribution

Tofacitinib absorberas väl och har en oral biotillgänglighet på 74 %. Samtidig administrering av tofacitinib och en måltid med hög fetthalt ledde inte till några förändringar av AUC men  $C_{max}$  minskade med 32 %. I kliniska prövningar administrerades tofacitinib utan hänsyn till måltider.

Efter intravenös administrering är distributionsvolymen 87 l. Ungefär 40 % av cirkulerande tofacitinib är bundet till plasmaproteiner. Tofacitinib binder främst till albumin och verkar inte binda till surt  $\alpha$ 1-glykoprotein. Tofacitinib fördelas i lika omfattning mellan röda blodkroppar och plasma.

### Metabolism och eliminering

Eliminering av tofacitinib sker till cirka 70 % genom metabolisering i levern och 30 % genom utsöndring via njurarna av modersubstansen. Metabolismen av tofacitinib sker främst via CYP3A4 med ett mindre bidrag från CYP2C19. I en studie på människa utförd med radiomärkt läkemedel återfanns 65 % av den totala cirkulerande radioaktiviteten i oförändrad aktiv substans, medan resterande 35 % återfanns i 8 metaboliter där var och en stod för mindre än 8 % av den totala radioaktiviteten. Alla metaboliter har observerats i djurarter och antas ha mer än 10 gånger lägre potens än tofacitinib för hämning av JAK1/3. Inga tecken på stereokonversion i prover från människa detekterades. Den farmakologiska aktiviteten hos tofacitinib tillskrivs modernmolekylen. Tofacitinib är inte en inhibitor eller inducerare av CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4) och är inte en hämmare av UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7). *In vitro* är tofacitinib ett substrat för MDR1, men inte för ”breast cancer resistance protein” (BCRP), OATP1B /1B3 eller OCT1/2 och tofacitinib är inte en hämmare av MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eller MRP vid kliniskt meningsfulla koncentrationer.

## Farmakokinetik hos patienter

CYP-enzymernas nedbrytande aktivitet är lägre hos RA-patienter på grund av den kroniska inflammationen. Hos RA-patienter varierar inte oralt clearance av tofacitinib över tid, vilket tyder på att behandling med tofacitinib inte normaliserar CYP-enzymernas aktivitet.

En populationsfarmakokinetisk analys på RA-patienter visade att den systemiska exponeringen (AUC) för tofacitinib vid lägsta och högsta kroppsvikt (40 kg respektive 140 kg) var densamma (inom 5 %) som exponeringen hos en patient på 70 kg. Äldre patienter på 80 år beräknades ha mindre än 5 % högre AUC än patienter med genomsnittsåldern som var 55 år. Kvinnor beräknades ha 7 % lägre AUC än män. Tillgängliga data har också visat att det inte finns några större skillnader i AUC för tofacitinib hos vita, svarta respektive asiatiska patienter. Ett i stort sett linjärt samband mellan kroppsvikt och distributionsvolym observerades, som ledde till högre max-koncentration ( $C_{max}$ ) och lägre min-koncentration ( $C_{min}$ ) hos patienter med lägre kroppsvikt. Skillnaden anses dock inte vara kliniskt relevant. Variationerna i AUC för tofacitinib mellan de olika försökspersonerna (procentuell variationskoefficient) beräknas till cirka 27 %.

Resultaten av populationsfarmakokinetisk analys av patienter med aktiv PsA eller måttlig till svår UC överensstämde med resultaten hos patienter med RA.

### Nedsatt njurfunktion

Försökspersoner med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttlig (kreatininclearance 30–49 ml/min) och grav (kreatininclearance < 30 ml/min) njurfunktionsnedsättning hade 37 %, 43 % respektive 123 % högre AUC än försökspersoner med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2). Hos försökspersoner med terminal njursjukdom medförde dialys ingen större förbättring av totalt clearance av tofacitinib. Efter en engångsdos om 10 mg var genomsnittlig AUC hos försökspersoner med terminal njursjukdom, baserat på koncentrationer uppmätta en dialysfri dag, cirka 40 % högre (90 % konfidensintervall: 1,5–95 %) än hos försökspersoner med normal njurfunktion. Tofacitinib har inte utvärderats i kliniska prövningar hos patienter med kreatininclearance understigande 40 ml/min vid baslinjen (beräknad med Cockcroft-Gaults ekvation) (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med lätt (Child–Pugh A) och måttligt (Child–Pugh B) nedsatt leverfunktion var AUC 3 % respektive 65 % högre än hos försökspersoner med normal leverfunktion. Tofacitinib har inte utvärderats i kliniska prövningar hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh C) (se avsnitt 4.2 och 4.4) eller hos patienter med positivt resultat på screening för hepatit B eller C.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I icke-kliniska studier observerades effekter på immunsystemet och det hematopoetiska systemet som tillskrevs tofacitinibs farmakologiska egenskaper (JAK-hämning). Sekundära effekter av immunsuppression, såsom bakterie- och virusinfektioner och lymfom, observerades vid kliniskt relevanta doser. Lymfom observerades hos 3 av 8 vuxna apor vid exponering som var 6 eller 3 gånger högre än klinisk exponering för tofacitinib (obundet AUC hos människa vid dosen 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen), och hos 0 av 14 juvenila apor vid exponering som var 5 eller 2,5 gånger högre än klinisk exponering vid dosen 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Exponering hos apor vid nivån för ingen negativ effekt (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) avseende lymfom var ungefär 1 eller 0,5 gånger den kliniska exponeringen vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Andra resultat vid doser som överstiger exponeringen hos människa var effekter på de hepatiska och gastrointestinala systemen.

Tofacitinib är inte mutagent eller gentoxiskt baserat på resultaten av en serie *in vitro*- och *in vivo*-tester för genmutationer och kromosomavvikelser.

Tofacitinibs karcinogena potential bedömdes i en 6-månadersstudie av karcinogenicitet hos rasH2-transgena möss och en 2-årsstudie av karcinogenicitet hos råttor. Tofacitinib var inte karcinogent hos

möss vid exponeringar upp till 38 eller 19 gånger den kliniska exponeringen vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Godartade interstitiella testikeltumörer (Leydigcellstumörer) observerades hos råtta. Godartade Leydigcellstumörer hos råtta sätts inte i samband med någon risk för Leydigcellstumörer hos människa. Hibernom (malignitet i brun fettvävnad) observerades hos honråttor vid eller över exponeringar på 83 eller 41 gånger den kliniska nivån vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Godartade tymom observerades hos honråttor vid exponeringar motsvarande 187 eller 94 gånger den kliniska exponeringsnivån vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

Tofacitinib visades vara teratogent hos råtta och kanin och ha effekter på honråttors fertilitet (färre antal dräktigheter, färre gulkroppar, implantationsställen och livsdugliga foster, samt ökning av tidiga resorptioner) och förlossning, samt på den peri-/postnatala utvecklingen. Tofacitinib hade inga effekter på handjurens fertilitet, spermernas motilitet eller spermiekoncentrationen. Tofacitinib utsöndrades i mjölk hos lakterande råttor vid koncentrationer på ungefär det dubbla jämfört med koncentrationerna i serum 1–8 timmar efter administrering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

mikrokristallin cellulosa  
laktosmonohydrat  
kroskarmellosnatrium  
magnesiumstearat

#### Filmdragering

hypromellos 6cP (E464)  
titandioxid (E171)  
laktosmonohydrat  
makrogol 3350  
triacetin (E1518)  
FD&C Blue 2/indigokarmin (E132) (endast 10 mg-styrkan)  
FD&C Blue 1/brilliantblått (E133) (endast 10 mg-styrkan)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalburk eller -blister. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter

HDPE-burk med kiselgel som torkmedel och barnskyddande lock, innehållande 60 eller 180 filmdragerade tabletter.

Blisterkartor av aluminiumfolie/PVC-film med aluminiumbaksida innehållande 14 filmdragerade tabletter. Varje förpackning innehåller 56, 112 eller 182 filmdragerade tabletter.

#### XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter

HDPE-burk med kiselgel som torkmedel och barnskyddande lock, innehållande 60 eller 180 filmdragerade tabletter.

Blisterkartor av aluminiumfolie/PVC-film med aluminiumbaksida innehållande 14 filmdragerade tabletter. Varje förpackning innehåller 56, 112 eller 182 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22 Mars 2017

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av XELJANZ i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och eventuella andra aspekter av programmet, med nationell behörig myndighet.

Huvudsyftet med programmet är att öka medvetenheten om riskerna med produkten, särskilt när det gäller allvarliga infektioner, herpes zoster, tuberkulos (TB) och andra opportunistiska infektioner, malignitet, gastrointestinala perforationer, interstitiell lungsjukdom, och laboratorieavvikelse.

I varje medlemsstat där XELJANZ marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/sjukvårdare som förväntas förskriva eller använda XELJANZ har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patient

• **Utbildningsmaterial för läkare** ska innehålla:

- Produktresumé
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- Checklista för förskrivare
- Patientkort
- En hänvisning till webbplatsen med utbildningsmaterialet och patientkort

• **Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande huvuddelar:

- Relevant information om de risker som tas upp i riskminimeringsåtgärderna (t.ex. allvarlighetsgrad, svårighetsgrad, frekvens, tid till debut, biverkningarnas reversibilitet)
- Uppgifter om den befolkning som löper större risk fås genom riskminimeringsåtgärden (dvs. kontraindikationer, riskfaktorer, ökad risk med interaktioner med vissa läkemedel)
- Uppgifter om hur man minimerar de risker som uppges i riskminimeringsåtgärderna genom lämplig övervakning och omhändertagande (dvs. vad man ska göra, vad man inte ska göra, och vem som troligtvis påverkas enligt olika scenarier, som när man ska begränsa eller stoppa förskrivning/administrering, hur man administrerar läkemedlet, när man ska öka/minska dosen enligt laboriemätningar, tecken och symtom)
- Huvudbudskap att förmedla vid rådgivning till patienter
- Instruktioner om hur man ska hantera eventuella biverkningar
- Information om BSRBR-, ARTIS-, RABBIT- och BIODABASER och UC-registren samt vikten av att bidra till dessa

• **Checklistan för förskrivaren** ska innehålla följande huvudbudskap:

- Tester som ska genomföras under den inledande screeningen av patienten
- Vaccinationsprogrammet ska ha slutförts före behandling
- Viktiga sjukdomstillstånd där försiktighet bör iaktas när XELJANZ administreras och förhållanden där XELJANZ inte bör administreras
- Lista på läkemedel som inte är förenliga med samtidig behandling med XELJANZ
- Nödvändigheten av att diskutera riskerna med användning av XELJANZ med patienterna, särskilt när det gäller infektioner, herpes zoster, tuberkulos (TB) och andra opportunistiska infektioner, malignitet, gastrointestinala perforationer, interstitiell lungsjukdom, och laboratorieavvikelse
- Behovet av att övervaka tecken och symtom och laboratorieavvikelse för tidig identifiering av de ovannämnda riskerna.

• **Patientkortet** ska innehålla följande huvudbudskap:

- Varning till läkare som behandlar patienten vid olika tillfällen, även vid nödsituationer, att patienten använder XELJANZ
- Att behandling med XELJANZ kan öka risken för infektioner och icke-melanom hudcancer
- Att patienter bör informera hälso- och sjukvårdspersonal om de planerar att få något vaccin eller bli gravid
- Tecken eller symtom på följande risker och när man bör kontakta en läkare: infektioner, herpes zoster-reaktivering, icke-melanom hudcancer, förhöjda transaminaser och risken för läkemedelsinducerad leverskada, gastrointestinal perforation, interstitiell lungsjukdom, ökad

immunsuppression när XELJANZ används i kombination med biologiska läkemedel och immunsuppressiva inklusive nedbrytande ämnen av B-lymfocyter, ökad risk för biverkningar när XELJANZ ges i kombination med metotrexat, ökad exponering av XELJANZ vid samtidig administrering av CYP3A4 och CYP2C19-hämmare, effekter på graviditet och foster, användning vid amning, påverkan på effekt av vaccinationer och användning av levande/försvagade vacciner

- Läkarens kontaktuppgifter

• **Webbplatsen** skall innehålla:

- Undervisningsmaterial
- Patientkort

• **Patientens informationspaket** ska innehålla:

- Bipacksedel
- Patientkort

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG TILL 5 MG BLISTERFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter  
tofacitinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter  
112 filmdragerade tabletter  
182 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1178/003 56 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1178/004 182 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1178/014 112 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XELJANZ 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER FÖR 5 MG TABLETTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

XELJANZ 5 mg tabletter  
tofacitinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Europe MA EEIG (innehavarens logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ 5 MG BURK**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter  
tofacitinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 5 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1178/001 60 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1178/002 180 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XELJANZ 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG TILL 10 MG-BLISTERFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter  
tofacitinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 10 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 filmdragerade tabletter  
112 filmdragerade tabletter  
182 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1178/007 56 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1178/008 112 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1178/009 182 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XELJANZ 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER FÖR 10 MG TABLETTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

XELJANZ 10 mg tabletter  
tofacitinib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Europe MA EEIG (innehavarens logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ 10 MG-BURK**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter  
tofacitinib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 10 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1178/005 60 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1178/006 180 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XELJANZ 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIPACKSEDEL**



**Bipacksedel: Information till patienten**  
**XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter**  
**XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter**  
tofacitinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Förutom den här bipacksedeln får du ett patientkort av din läkare. Kortet innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste känna till innan du får XELJANZ och under behandlingen med XELJANZ. Ha alltid patientkortet med dig.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad XELJANZ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar XELJANZ
3. Hur du tar XELJANZ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur XELJANZ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

## **1. Vad XELJANZ är och vad det används för**

XELJANZ är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen tofacitinib.

XELJANZ används för att behandla följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit
- psoriasisartrit
- ulcerös kolit

### **Reumatoid artrit**

XELJANZ används för att behandla vuxna patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit, en kronisk sjukdom som främst orsakar värkande och svullna leder.

XELJANZ används tillsammans med metotrexat när andra reumatoid artritbehandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller inte tolererades. XELJANZ kan också användas som enda läkemedel i de fall du inte tål metotrexat eller om behandling med metotrexat är olämplig för dig.

XELJANZ har visat sig kunna minska ledsmärta och svullnad och öka patientens förmåga att utföra sina dagliga aktiviteter, både när det ges ensamt och tillsammans med metotrexat.

### **Psoriasisartrit**

XELJANZ används för att behandla en sjukdom som kallas psoriasisartrit. Detta är en inflammatorisk ledsjukdom som ofta åtföljs av psoriasis. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få ett annat läkemedel för att behandla din psoriasisartrit. Om behandlingen inte fungerar tillräckligt bra eller om du inte tål läkemedlet kan du få XELJANZ för att minska tecken och symtom på aktiv psoriasisartrit och förbättra din förmåga att utföra vardagliga aktiviteter.

XELJANZ används tillsammans med metotrexat för att behandla vuxna patienter med aktiv psoriasisartrit

### **Ulcerös kolit**

Ulcerös är en inflammationssjukdom som drabbar tjocktarmen. XELJANZ används för att minska tecken och symtom vid ulcerös kolit om du inte svarat tillräckligt väl eller inte tålt tidigare behandling av ulcerös kolit.

## **2. Vad du behöver veta innan du tar XELJANZ**

### **Ta inte XELJANZ:**

- om du är allergisk mot tofacitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en svår infektion t.ex. infektion i blodet eller aktiv tuberkulos.
- om du har en allvarlig leversjukdom t.ex. cirros (skrumplever).
- om du är gravid eller ammar.

Ta inte XELJANZ 10 mg två gånger dagligen om du har något av följande tillstånd:

- tar kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonbehandling
- har hjärtsvikt (när hjärtat inte fungerar som det ska)
- har haft blodproppar i venerna
- har cancer
- kommer att, eller har nyligen genomgått ett större kirurgiskt ingrepp

Kontakta din läkare om du är osäker på något av det ovanstående.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar XELJANZ:

- om du tror du har en infektion eller har symtom på en infektion som feber, svettningar, frossa, muskelsmärta, hosta, andfåddhet, slemmbildning eller förändring av redan befintlig slemmbildning, viktnedgång, varm, rodnad eller smärtande hud eller sår på kroppen, svårt att svälja eller smärtor vid sväljning, diarré eller magsmärta, sveda vid urinering eller urinering oftare än normalt, uttalad trötthet
- om du har någon sjukdom som ökar risken för infektion (t.ex. diabetes, hiv/AIDS eller svagt immunförsvar)
- om du har någon typ av infektion, just nu behandlas för en infektion, eller om du har infektioner som hela tiden återkommer. Tala omedelbart om för läkaren om du inte mår bra. XELJANZ kan minska kroppens försvar mot infektioner och kan göra en redan befintlig infektion värre eller öka risken att få en ny infektion
- om du har eller tidigare har haft tuberkulos eller har varit i nära kontakt med någon med tuberkulos. Läkaren testar dig för tuberkulos innan du börjar ta XELJANZ och upprepar eventuellt testet under behandlingen
- om du har någon kronisk lungsjukdom
- om du har problem med levern
- om du har eller har haft hepatit B eller hepatit C (virus som påverkar levern). Viruset kan bli aktivt när du tar XELJANZ. Det kan hända att läkaren tar blodprover för att kontrollera om du har hepatit innan du påbörjar behandlingen med XELJANZ och medan du tar XELJANZ.
- om du någonsin har haft någon typ av cancer. XELJANZ kan öka risken att få vissa cancertyper. Lymfom och andra typer av cancer (t.ex. lung- eller bröstcancer, melanom, prostatacancer och bukspottkörtelcancer) har förekommit hos patienter som behandlas med XELJANZ. Om du utvecklar cancer samtidigt som du behandlas med XELJANZ kommer din läkare att överväga att eventuellt stoppa XELJANZ-behandlingen
- om du löper stor risk att utveckla hudcancer kan din läkare rekommendera att du genomgår regelbundna hudundersökningar när du tar XELJANZ

- om du har haft divertikulit (en typ av inflammation i tjocktarmen) eller sår i magsäck eller tarmar (se avsnitt 4)
- om du har problem med njurarna
- om du planerar att vaccinera dig, tala med läkaren. Vissa typer av vacciner ska inte ges när man tar XELJANZ. Innan du börjar ta XELJANZ ska du ha ett fullgott skydd enligt alla vaccinationsrekommendationer. Din läkare avgör om du behöver vaccineras mot bältros (herpes zoster).
- om du har problem med hjärtat, högt blodtryck eller högt kolesterolvärde.

Det har förekommit rapporter om att patienter som har behandlats med XELJANZ har utvecklat blodproppar. Tala med din läkare om du röker. Han/hon kommer också att bedöma om din kroppsvikt, ålder eller rörlighetsproblem påverkar din risk att utveckla blodproppar.

#### Ytterligare prover för övervakning

Läkaren ska ta blodprover innan du börjar ta XELJANZ, efter 4 till 8 veckors behandling och därefter var 3:e månad, för att bestämma om du har lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler eller lymfocyter) eller lågt antal röda blodkroppar (anemi).

Du ska inte ta XELJANZ om du har för få vita (neutrofiler eller lymfocyter) eller röda blodkroppar. Läkaren kan avbryta XELJANZ-behandlingen en tid om det behövs för att minska risken för infektion (vita blodkroppar) eller för anemi (röda blodkroppar).

Läkaren kan också ta fler prover, t.ex. för att kontrollera kolesterolvärdet eller levern. Läkaren ska testa kolesterolvärdet 8 veckor efter att du börjat med XELJANZ. Läkaren ska ta leverprover med jämna mellanrum.

#### **Äldre**

Infektionsfrekvensen är högre hos patienter som är 65 år eller äldre. Tala med läkaren så snart du märker några tecken eller symtom på infektion.

#### **Patienter med asiatiskt ursprung**

Bältros förekommer oftare hos patienter med japanskt eller koreanskt ursprung. Tala om för läkaren om du får smärtsamma blåsor i huden.

Risken att drabbas av vissa lungproblem kan också vara högre. Tala om för läkaren om du får andningssvårigheter.

#### **Barn och ungdomar**

XELJANZ rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Säkerheten och nyttan med XELJANZ för barn och ungdomar har ännu inte fastställts.

#### **Andra läkemedel och XELJANZ**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

XELJANZ kan användas i kombination med metotrexat eller ibland ensamt när det används för behandling av reumatoid artrit. Generellt sågs färre biverkningar när XELJANZ användes ensamt vid reumatoid artrit.

Vissa läkemedel ska inte tas tillsammans med XELJANZ. Om de tas tillsammans med XELJANZ kan de förändra mängden XELJANZ i kroppen och dosen XELJANZ kan behöva ändras. Tala om för läkaren om du tar läkemedel (via munnen) som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- antibiotika såsom klaritromycin och rifampicin, som används mot bakterieinfektioner
- flukonazol, ketokonazol, klotrimazol, itraconazol och vorikonazol, som används mot svampinfektioner.

XELJANZ rekommenderas inte tillsammans med läkemedel som hämmar immunsystemet, inklusive så kallade riktade biologiska (antikropps-) behandlingar, till exempel sådana som hämmar tumörnekrosfaktor, anti-integriner, interleukin-17, interleukin-12/interleukin-23, anti integriner eller starka kemiska medel som sätter ned immunförsvaret såsom azatioprin, merkaptopurin, ciklosporin och takrolimus. Om du tar XELJANZ tillsammans med dessa läkemedel kan risken för biverkningar öka, inklusive risken för infektion.

Allvarliga infektioner kan också inträffa oftare hos personer som även tar kortikosteroider (t.ex. prednisolon).

### **Graviditet och amning**

Om du är kvinna i fertil ålder ska du använda ett effektivt preventivmedel medan du behandlas med XELJANZ och i minst 4 veckor efter den sista dosen.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel. XELJANZ får inte användas under graviditet. Om du blir gravid medan du tar XELJANZ ska du tala om det för läkaren omedelbart.

Om du tar XELJANZ och ammar måste du sluta amma tills du talat med läkaren om att avbryta behandlingen med XELJANZ.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

XELJANZ har ingen eller endast begränsad effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### **XELJANZ innehåller laktos**

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter innehåller cirka 59 mg laktos per tablett och XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter innehåller cirka 119 mg laktos per tablett. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar XELJANZ**

Detta läkemedel skrivs ut och övervakas av en specialistläkare som vet hur man ska behandla din sjukdom.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Reumatoid artrit**

- Rekommenderad dos är 5 mg två gånger dagligen.

### **Psoriasisartrit**

- Rekommenderad dos är 5 mg två gånger dagligen.

### **Ulcerös kolit**

- Rekommenderad dos är 10 mg två gånger dagligen i 8 veckor, följt av 5 mg två gånger dagligen.
- Läkaren kan besluta att doseringen 10 mg två gånger dagligen ska förlängas i ytterligare 8 veckor (totalt 16 veckor), följt av 5 mg två gånger dagligen.
- Läkaren kan besluta att behandlingen med XELJANZ ska avbrytas om XELJANZ inte har gett effekt inom 16 veckor.
- För patienter som tidigare tagit biologiska läkemedel för behandling av ulcerös kolit (t.ex. läkemedel som blockerar aktiviteten hos tumörnekrosfaktorn i kroppen) och dessa läkemedel inte fungerade, kan läkaren besluta att fortsätta ge dig 10 mg två gånger dagligen. Läkaren informerar dig om ifall detta gäller dig.

- Om underhållsbehandling med XELJANZ 5 mg två gånger dagligen inte fungerar för dig kan läkaren besluta att öka dosen till 10 mg två gånger dagligen.
- Om din behandling avbryts kan det hända att läkaren beslutar att börja om på nytt med behandlingen.

Försök att ta tabletterna vid samma tidpunkt varje dag (en tablett på morgonen och en tablett på kvällen).

Läkaren kan sänka dosen om du har lever- eller njurproblem eller om du samtidigt tar vissa andra läkemedel. Läkaren kan också avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent om blodprover visar lågt antal vita- eller röda blodkroppar.

XELJANZ är avsett för oral användning (via munnen). Du kan ta XELJANZ med eller utan mat.

#### **Om du har tagit för stor mängd av XELJANZ**

Om du har tagit fler tabletter än du skulle ska du **omedelbart** berätta det för läkare eller apotekspersonal.

#### **Om du har glömt att ta XELJANZ**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett vid vanlig tid och fortsätt som tidigare.

#### **Om du slutar att ta XELJANZ**

Du ska inte sluta att ta XELJANZ utan att först tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

En del biverkningar kan vara allvarliga och kräva vård.

#### **Biverkningar som kan vara allvarliga**

I sällsynta fall kan infektioner vara livshotande.

**Om du märker av någon av följande allvarliga biverkningar, kontakta läkare omedelbart.**

#### **Tecken på allvarliga infektioner (vanliga) innefattar**

- feber och frossa
- hosta
- blåsor på huden
- magont
- ihållande huvudvärk.

#### **Tecken på allergiska reaktioner (sällsynta) innefattar**

- tryck över bröstet
- väsande andning
- svår yrsel eller svindel
- svullnad av läppar, tunga eller svalg
- nässelutslag (kliande upphöjda hudutslag).

#### **Tecken på magproblem (mindre vanliga: sår eller hål i magsäck eller tarmar)**

- feber
- mag- eller buksmärter
- blod i avföringen

- oförklarliga förändringar av tarmvanorna.

Hål i magsäck eller tarmar uppstår oftast hos personer som även tar icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller kortikosteroider (t.ex. prednisolon).

**Andra biverkningar** som förekommit med XELJANZ räknas upp nedan.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): lunginflammation (pneumoni och bronkit), bältros (herpes zoster), infektion i näsa, svalg eller luftrör (nasofaryngit), influensa, bihåleinflammation, inflammation i urinblåsan (cystit), ont i halsen (faryngit), förhöjda muskelenzymer i blodet (tecken på muskelproblem), magsmärtor (som kan beror på inflammation i magslemhinnan), kräkningar, diarré, illamående, matsmältningsbesvär, ledstukning, lågt antal röda blodkroppar (anemi), feber, utmattning/trötthet, svullna händer och fötter, huvudvärk, högt blodtryck (hypertoni), hosta, hudutslag.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): tuberkulos, infektion i njurarna, hudinfektion, herpes simplex eller munsår (oral herpes), lågt antal vita blodkroppar, förhöjda leverenzymen i blodet (tecken på leverproblem), förhöjt blodkreatinin (kan vara tecken på problem med njurarna), förhöjt kolesterol, viktökning, uttorkning, muskelsträckning, värk i muskler och leder, seninflammation, ledsvullnad, onormala känselörnimmelser, svårt att sova, svullna bihålor, andfåddhet eller andningssvårigheter, hudrodnad, klåda, fettlever, smärtsam inflammation i små fickor i tarmslemhinnan (divertikulit), virusinfektioner, virusinfektioner i tarmen, vissa typer av hudcancer (ej melanom).

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare): infektion i blodet (sepsis), spridd tuberkulos i skelettet och andra organ, andra ovanliga infektioner, ledinfektioner.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): tuberkulos i hjärnan och ryggmärgen, hjärnhinneinflammation.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur XELJANZ ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om tablettorna visar synliga tecken på försämring (t.ex. är söndriga eller missfärgade).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

## Innehållsdeklaration

### **XELJANZ 5 mg filmdragerad tablett**

- Den aktiva substansen är tofacitinib.
- Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat (se avsnitt 2), kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, hypromellos 6cP (E464), titandioxid (E171), makrogol 3350 och triacetin (E1518).

### **XELJANZ 10 mg filmdragerad tablett**

- Den aktiva substansen är tofacitinib.
- Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat (se avsnitt 2), kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, hypromellos 6cP (E464), titandioxid (E171), makrogol 3350, triacetin (E1518), indigokarmin (E132) och brilliantblått (E133).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

XELJANZ 5 mg filmdragerad tablett är en vit och rund tablett.

XELJANZ 10 mg filmdragerad tablett är en blå och rund tablett.

### **XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter**

Tabletten finns i blisterkartor innehållande 14 tabletter. Varje förpackning innehåller 56, 112 eller 182 tabletter och i burkar om 60 eller 180 tabletter.

### **XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter**

Tabletterna finns i blisterkartor innehållande 14 tabletter. Varje förpackning innehåller 56, 112 eller 182 tabletter i burkar om 60 eller 180 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België /Belgique / Belgium**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**Storbritannien**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161



**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.