

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur
XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur tofacitiníbsítrat, samsvarandi 5 mg af tofacitiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 59,44 mg laktósa.

XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur tofacitiníbsítrat, samsvarandi 10 mg af tofacitiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 118,88 mg laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, hringlaga tafla 7,9 mm í þvermál, þrykkt með „Pfizer“ á annarri hliðinni og með „JKI 5“ á hinn hliðinni.

XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur

Blá, hringlaga tafla 9,5 mm í þvermál, þrykkt með „Pfizer“ á annarri hliðinni og með „JKI 10“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Tofacitinib notað samhliða metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við miðlungi alvarlegri eða alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel eða hafa óþol fyrir einu eða fleirum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) (sjá kafla 5.1). Tofacitinib má gefa í einlyfjameðferð ef um er að ræða óþol fyrir MTX eða þegar meðferð með MTX er ekki viðeigandi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sóragigt

Tofacitinib notað samhliða metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við virkri sóragigt hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel eða hafa haft óþol fyrir meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (sjá kafla 5.1).

Hryggikt

Tofacitinib er ætlað til meðferðar við virkri hryggikt (ankylosing spondylitis (AS)) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel hefðbundinni meðferð.

Sáraristilbólga

Tofacitinib er ætlað til meðferðar við miðlungi alvarlegri eða alvarlegri virkri sáraristilbólgu hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel, eru hættir að svara eða hafa óþol fyrir annaðhvort hefðbundinni meðferð eða líffræðilegu lyfi (sjá kafla 5.1).

Sjálfvakinn barnaliðagigt

Tofacitinib er ætlað til meðferðar við virkri sjálfvakinni barnafjölliðagigt (fjölliðagigt og útbreiddri fáliðagigt, jákvætt [RF+] eða neikvætt [RF-] fyrir gigtarþætti) og barnasóragigt (PsA) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem eru með ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Tofacitinib má gefa í samsettri meðferð með metótrexati (MTX) eða sem einlyfjameðferð ef um er að ræða óþol fyrir MTX eða þegar áframhaldandi meðferð með MTX á ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af greiningu og meðferð sjúkdóma sem tofacitinib er ætlað til meðferðar við skulu hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Iktsýki og sóragigt

Ráðlagður skammtur er 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag sem má ekki fara yfir.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar lyfið er notað í samsettri meðferð með MTX.

Upplýsingar um hvernig skipt er á milli meðferðar með tofacitinib filmuhúðuðum töflum og tofacitinib forðatöflum koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Skipt á milli meðferðar með tofacitinib filmuhúðuðum töflum og tofacitinib forðatöflum

Skipt á milli meðferðar með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum og tofacitinib 11 mg forðatöflum ^a	Skipta má á milli meðferðar með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag og tofacitinib 11 mg forðatöflum einu sinni á dag næsta dag eftir síðasta skammtinn af annarri hvorri töflunni.
--	--

^a Samanburður á lyfjahlöfðum fyrir lyfjaformin forðatöflur og filmuhúðaðar töflur kemur fram í kafla 5.2.

Hryggikt

Ráðlagður tofacitinib skammtur er 5 mg tvisvar á dag.

Sáraristilbólga

Innleiðslumeðferð

Ráðlagður skammtur er 10 mg til inntöku tvisvar á dag í innleiðslumeðferð í 8 vikur.

Hjá sjúklingum sem ná ekki viðunandi meðferðarávinningi fyrir lok viku 8, má gefa áfram innleiðsluskammtinn 10 mg tvisvar á dag í 8 vikur til viðbótar (16 vikur alls) og gefa síðan 5 mg tvisvar á dag í viðhaldsmeðferð. Hætta skal tofacitinib innleiðslumeðferð hjá sjúklingum sem sýna engin merki um meðferðarávinning í viku 16.

Viðhaldsmeðferð

Ráðlagður skammtur í viðhaldsmeðferð er tofacitinib 5 mg til inntöku tvisvar á dag.

Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í viðhaldsmeðferð er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem vitað er að eru með áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum, alvarleg hjarta- og æðaatvik og illkynja sjúkdóma, nema engin önnur viðeigandi meðferð sé tiltæk (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Fyrir sjúklinga með sáraristilbólgu sem eru ekki í aukinni hættu á að fá segarek í bláæðum, alvarleg hjarta- og æðaatvik og illkynja sjúkdóma (sjá kafla 4.4), má íhuga tofacitinib 10 mg til inntöku tvisvar á dag ef sjúklingurinn er með minnkaða svörun við tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og hefur ekki svarað öðrum meðferðarkostum við sáraristilbólgu svo sem meðferð með TNF-hemlum. Nota skal tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í viðhaldsmeðferð í eins stuttan tíma og mögulegt er. Nota skal lægsta virka skammt sem dugur til að viðhalda svörun.

Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með tofacitinibi, má minnka gjöf barkstera og/eða hætta henni í samræmi við staðlaða meðferð.

Endurtekin meðferð sáraristilbólgu

Ef gert er hlé á meðferðinni má hafa í huga að hefja meðferð með tofacitinibi að nýju. Ef fram hefur komið minnkuð svörun má hafa í huga endurinnleiðslumeðferð með tofacitinib 10 mg tvisvar á dag. Tímabil meðferðarhlés í klínískum rannsóknum var allt að eitt ár. Hægt er að ná verkun að nýju eftir 8 vikna meðferð með 10 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.1).

Sjálfvakin barnafjölliðagigt og barnasóragigt (börn á aldrinum 2 til 18 ára)

Nota má tofacitinib sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með MTX.

Ráðlagður skammtur hjá sjúklingum 2 ára og eldri er byggður á eftirfarandi þyngdarflokkum:

Tafla 2: Tofacitinib skammtur hjá sjúklingum 2 ára og eldri með sjálfvakta barnafjölliðagigt og barnasóragigt

Líkamsþyngd (kg)	Skammtar
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml af mixtúru) tvisvar á dag
20 - < 40	4 mg (4 ml af mixtúru) tvisvar á dag
≥ 40	5 mg (5 ml af mixtúru eða 5 mg filmuhúðuð tafla) tvisvar á dag

Hjá sjúklingum sem vega ≥ 40 kg sem fá meðferð með tofacitinib 5 ml mixtúru tvisvar á dag má skipta yfir í meðferð með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag. Ekki er hægt að skipta úr meðferð með tofacitinib mixtúru hjá sjúklingum sem vega < 40 kg.

Hlé gert á meðferð eða henni hætt hjá fullorðnum og börnum

Gera skal hlé á meðferð með tofacitinibi ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu, þar til náðst hefur stjórn á

sýkingunni.

Verið getur að gera þurfi hlé á skammtagjöf til að bregðast við skammtaháðum frávikum í rannsóknarniðurstöðum, m.a. eítílfrumnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi. Eins og lýst er í töflum 3, 4 og 5 hér fyrir neðan eru ráðleggingar um að gera hlé á meðferð eða hætta henni byggðar á alvarleika frávika í rannsóknarniðurstöðum (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með því að hefja skömmtnun hjá sjúklingum með heildarfjölda eítílfrumna (absolute lymphocyte count (ALC)) minni en 750 frumur/mm³.

Tafla 3: Lítill heildarfjöldi eítílfrumna

Lítill heildarfjöldi eítílfrumna (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (frumur/mm³)	Ráðlagt
Heildarfjöldi eítílfrumna meiri eða jafn og 750	Viðhalda skal skammtastærð.
Heildarfjöldi eítílfrumna 500-750	Ef fækkun í gildi á þessu bili er viðvarandi (2 reglubundnar mælingar í röð á þessu bili), skal minnka skammta eða gera hlé á skömmtnun. Hjá sjúklingum sem fá tofacitinib 10 mg tvisvar á dag skal minnka skammta í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag. Hjá sjúklingum sem fá tofacitinib 5 mg tvisvar á dag skal gera hlé á skömmtnun. Þegar heildarfjöldi eítílfrumna er orðinn meiri en 750 skal hefja meðferð á ný eins og er klínískt viðeigandi.
Heildarfjöldi eítílfrumna minni en 500	Hætta skal meðferð ef rannsóknarniðurstöður eru staðfestar með endurtekinni mælingu innan 7 daga.

Ekki er mælt með því að hefja skömmtnun hjá fullorðnum sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.000 frumur/mm³. Ekki er mælt með því að hefja skömmtnun hjá börnum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.200 frumur/mm³.

Tafla 4: Lítill heildarfjöldi daufkyrninga

Lítill heildarfjöldi daufkyrninga (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (frumur/mm³)	Ráðlagt
Heildarfjöldi daufkyrninga meiri en 1.000	Viðhalda skal skammtastærð.
Heildarfjöldi daufkyrninga 500-1.000	Ef fækkun í gildi á þessu bili er viðvarandi (2 reglubundnar mælingar í röð á þessu bili), skal minnka skammta eða gera hlé á skömmtnun. Hjá sjúklingum sem fá tofacitinib 10 mg tvisvar á dag skal minnka skammta í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag. Hjá sjúklingum sem fá tofacitinib 5 mg tvisvar á dag skal gera hlé á skömmtnun. Þegar heildarfjöldi daufkyrninga er orðinn meiri en 1.000 skal hefja meðferð á ný eins og er klínískt viðeigandi.
Heildarfjöldi daufkyrninga minni en 500	Hætta skal meðferð ef rannsóknarniðurstöður eru staðfestar með endurtekinni mælingu innan 7 daga.

Ekki er mælt með því að hefja skömmtnun hjá fullorðnum sjúklingum með minna hemóglóbín en

9 g/dl. Ekki er mælt með því að hefja skömmtun hjá börnum með minna hemóglóbín en 10 g/dl.

Tafla 5: Lág hemóglóbíngildi

Lág hemóglóbíngildi (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (g/dl)	Ráðlagt
Lækkun um 2 g/dl eða minna og gildi 9,0 g/dl eða hærra	Viðhalda skal skammtastærð.
Lækkun um meira en 2 g/dl eða gildi lægra en 8,0 g/dl. (staðfest með endurtekinni prófun)	Gera skal hlé á skömmtun þar til hemóglóbíngildi eru komin aftur í eðlilegt horf.

Milliverkanir

Minnka skal daglegan heildarskammt tofacitinibs um helming hjá sjúklingum sem fá öfluga cytókróm (CYP) P450 3A4 hemla (t.d. ketókónazól) og hjá sjúklingum sem fá eitt eða fleiri lyf samtímis sem valda bæði miðlungsöflugri hemlun CYP3A4 og öflugri hemlun CYP2C19 (t.d. flúkónazól) (sjá kafla 4.5) með eftirfarandi hætti:

- Minnka skal tofacitinib skammt í 5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem fá 5 mg tvisvar á dag (fullorðnir og börn).
- Minnka skal tofacitinib skammt í 5 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum sem fá 10 mg tvisvar á dag (fullorðnir).

Eingöngu hjá börnum: Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínískar framfarir komi fram innan 18 vikna frá upphafi meðferðar með tofacitinibi. Endurskoða ætti vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram hjá sjúklingi sem sýnir engar klínískar framfarir innan þess tímaramma.

Skömmtun hætt við hryggikt

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínískar framfarir við hryggikt komi fram innan 16 vikna frá upphafi meðferðar með tofacitinibi. Endurskoða ætti vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram hjá sjúklingi sem sýnir engar klínískar framfarir innan þess tímaramma.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga 75 ára og eldri. Sjá kafla 4.4 um Notkun handa sjúklingum 65 ára og eldri.

Skert lifrarstarfsemi

Tafla 6: Aðlögun skammta við skerta lifrarstarfsemi

Stig skerðingar á lifrarstarfsemi	Flokkun	Aðlögun skammta við skerta lifrarstarfsemi fyrir mismunandi styrkleika taflna
Vægt	Child Pugh A	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Í meðallagi	Child Pugh B	Minnka skal skammtinn í 5 mg einu sinni á dag þegar ráðlagður skammtur hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi er 5 mg tvisvar á dag. Minnka skal skammtinn í 5 mg tvisvar á dag þegar ráðlagður skammtur hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi er 10 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.2).
Alvarlega	Child Pugh C	Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi mega ekki fá tofacitinib (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Tafla 7: Aðlögun skammta við skerta nýrnastarfsemi

Stig skerðingar á nýrnastarfsemi	Kreatínínúthreinsun	Aðlögun skammta við skerta nýrnastarfsemi fyrir mismunandi styrkleika taflna
Vægt	50-80 ml/mín.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Í meðallagi	30-49 ml/mín.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Alvarlega (þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun)	< 30 ml/mín.	Minnka skal skammtinn í 5 mg einu sinni á dag þegar ráðlagður skammtur hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er 5 mg tvisvar á dag. Minnka skal skammtinn í 5 mg tvisvar á dag þegar ráðlagður skammtur hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er 10 mg tvisvar á dag. Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi skulu vera áfram á minnkuðum skammti jafnvel eftir blóðskilun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tofacitinibs hjá börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta barnafjölliðagigt og barnasóragigt. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tofacitinibs við öðrum ábendingum (t.d. sáraristilbólgu) hjá börnum yngri en 18 ára Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Til inntöku.

Tofacitinib er tekið inn með eða án matar.

Hjá sjúklingum sem eiga erfitt með að kyngja má mylja tofacitinib töflurnar og taka þær með vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Virkir berklar, alvarleg sýking svo sem blóðsýking eða tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).
- Meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tofacitinib á eingöngu að nota ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir hjá:

- sjúklingum 65 ára og eldri;
- sjúklingum með sögu um æðakölkun eða aðra áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi (svo sem núverandi eða fyrrverandi langtíma reykningafólki);
- sjúklingum með áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm)

Notkun handa sjúklingum 65 ára og eldri

Með hliðsjón af aukinni hættu á alvarlegum sýkingum, hjartadrepum, illkynja sjúkdómum og dauðsfalli af hvaða orsök sem er vegna tofacitinibs hjá sjúklingum 65 ára og eldri, skal aðeins nota tofacitinib hjá þessum sjúklingum ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir (sjá nánari upplýsingar hér fyrir neðan í kafla 4.4 og kafla 5.1).

Samhliðanotkun með öðrum meðferðum

Tofacitinib hefur ekki verið rannsakað og forðast skal notkun þess samhliða líffræðilegum lyfjum, svo sem TNF-hemlum, interleukin (IL)-1R hemlum, IL-6R hemlum, einstofna mótefnum gegn CD-20, IL-17 hemlum, IL-12/IL-23 hemlum, and-integrínum, sértækum hjálparboðamiðlum (co-stimulation modulators) og öflugum ónæmisbælandi lyfjum eins og azathiopríni, 6-merkatópúrín, ciklósporín og takrólímus vegna mögulegrar aukinnar ónæmisbælingar og aukinnar sýkingarhættu.

Tíðni aukaverkana var meiri hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib ásamt MTX en hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib eitt sér í klínískum rannsóknum á iktsýki.

Notkun tofacitinibs samhliða fosfódiesterasa 4 hemlum hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum með tofacitinibi.

Segarek í bláæðum

Fram hafa komið alvarleg tilvik um segarek í bláæðum, m.a. lungnasegarek, sum banvæn, og segamyndun í djúplægum bláæðum, hjá sjúklingum sem tóku tofacitinib. Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást skammtaháð aukning á hættu á segareki í bláæðum þar sem tofacitinib var borið saman við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Í eftirá könnunargreiningu innan rannsóknarinnar hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum, komu síðari tilvik segareks í bláæðum oftast fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi sem voru, eftir 12 mánaða meðferð, með D-dímer mælingu $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk samanborið við þá sem voru með D-dímer mælingu $< 2 \times$ efri eðlileg mörk; þetta var ekki augljóst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-hemlum. Tólkun takmarkast af litlum fjölda segareka í bláæðum og takmarkaðs aðgengis að D-dímer prófum (metið aðeins í upphafi, eftir 12 mánuði og í lok rannsóknarinnar). Hjá sjúklingum sem fengu ekki segarek í bláæðum meðan á rannsókninni stóð, var meðalgildi D-dímer mælinga marktækt lægra eftir 12 mánuði miðað við upphafsgildi hjá öllum meðferðarhópunum. Hins vegar komu fram D-dímer mælingar $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk eftir 12 mánuði hjá u.þ.b. 30% sjúklinga án þess að því fylgdi segarek í bláæðum, sem bendir til takmarkaðs sértækis D-dímer prófana í þessari rannsókn.

Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í viðhaldsmeðferð er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum, alvarlegum hjarta- og æðaatvikum og illkynja sjúkdómum, nema engin önnur viðeigandi meðferð sé tiltæk (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti tengda hjarta- og æðaatvikum eða illkynja sjúkdómum (sjá einnig kafla 4.4 „Alvarleg hjarta- og æðaatvik (þar með talið hjartadrep)“ og „Illkynja sjúkdómar og eitilfrumnafjölgunarsjúkdómur“) skal nota tofacitinib eingöngu ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarkostir eru tiltækir.

Hjá sjúklingum sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum aðra en áhættuþætti tengda hjarta- og æðaatvikum eða illkynja sjúkdómum, skal gæta varúðar við notkun tofacitinibs. Áhættuþættir segareks í bláæðum, aðrir en áhættuþættir tengdir hjarta- og æðaatvikum eða illkynja sjúkdómum, eru meðal annars fyrri segarek í bláæðum, að gangast undir meiriháttar skurðaðgerð, hreyfingarleysi, notkun samsettra hormónagetnaðarvarna eða hormónauppbótarmeðferð, arfgengur blóðstorkukvilli. Endurmeta skal sjúklinga reglulega meðan á meðferð með tofacitinibi stendur til að meta breytingar á hættu á segareki í bláæðum.

Hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum skal íhuga að gera D-dímer mælingar eftir u.þ.b. 12 mánaða meðferð. Ef niðurstaða D-dímer mælinga er $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk skal staðfesta að klínískur ávinningur vegi meira en áhættan áður en ákvörðun er tekin um framhald meðferðar með tofacitinibi.

Sjúklinga með teikn og einkenni segareks í bláæðum skal meta strax og hætta notkun tofacitinibs hjá sjúklingum þar sem grunur liggur á segareki í bláæðum óháð skammtastærð eða ábendingu.

Segamyndun í sjónubláæð

Tilkynnt hefur verið um segamyndun í sjónubláæð hjá sjúklingum sem fá tofacitinib (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust lækni aðstoðar ef fram koma einkenni sem benda til segamyndunar í sjónubláæð.

Alvarlegar sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og stundum banvænar sýkingar af völdum sjúkdómsvalda á borð við bakteríur, mýkóbakteríusýkla, ífarandi sveppa-, veiru- eða annarra tækifærissýkinga hjá sjúklingum sem fá tofacitinib (sjá kafla 4.8). Hætta á tækifærissýkingum er aukin á ásískum landsvæðum (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með iktsýki sem nota barkstera geta verið í meiri hættu á að fá sýkingar.

Ekki skal hefja meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þ.m.t. staðbundnar sýkingar.

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en tofacitinib er gefið sjúklingum:

- með endurtekna sýkingar
- með sögu um alvarlega sýkingu eða tækifærissýkingu
- sem hafa dvalið á eða ferðast til svæða þar sem sveppasýkingar eru landlægar
- sem eru með undirliggjandi sjúkdóm sem gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum

Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um sýkingu meðan á meðferð með tofacitinibi stendur og að henni lokinni. Gera skal hlé á meðferð ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu, tækifærissýkingu eða blóðeitrun. Sjúklingur sem fær nýja sýkingu meðan á meðferð með tofacitinibi stendur skal settur strax í ítarlegt greiningarpróf sem hentar sjúklingum með skerta ónæmissvörun, hefja skal viðeigandi örverueyðandi meðferð og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

Þar sem tíðni sýkinga er almennt hærri hjá öldruðum og sykursjúkum skal gæta varúðar við meðferð aldriðra og sykursjúkra (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum 65 ára og eldri skal aðeins nota tofacitinib ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir (sjá kafla 5.1).

Hætta á sýkingu getur verið meiri við fækkandi fjölda eitilfrumna og hafa skal í huga eitilfrumnatalningu þegar sýkingarhætta er metin hjá hverjum sjúklingi. Fjallað er um skilyrði fyrir því

að hætta lyfjagjöf og eftirliti vegna eitilfrumnafæðar í kafla 4.2.

Berklar

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en tofacitinibi er gefið sjúklingum:

- sem hafa verið útsettir fyrir berklum
- sem hafa dvalið á eða ferðast til svæða þar sem berklar eru landlægir.

Meta skal sjúklinga og prófa vegna dulinnar (latent) eða virkrar sýkingar áður en tofacitinib er gefið og í samræmi við gildandi leiðbeiningar meðan lyfið er gefið.

Sjúklinga með dulda berkla, sem greinast jákvæðir, skal meðhöndla með hefðbundinni meðferð gegn mýkóbakteríusýklum áður en þeir fá tofacitinib.

Einnig skal íhuga berklameðferð áður en tofacitinib er gefið sjúklingum með neikvætt berklapróf en sögu um dulda eða virka berkla, þar sem ekki er hægt að staðfesta að viðeigandi meðferð hafi átt sér stað, og hjá sjúklingum með neikvætt próf en með áhættuþætti fyrir berklasýkingu. Mælt er með ráðgjöf heilbrigðisstarfsmanns með sérfræðipækkingu á berklum til að auðvelda ákvörðun um hvort viðeigandi sé að hefja berklameðferð hjá hverjum sjúklingi. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna merkja og einkenna um berkla, þ.m.t. sjúklingum með neikvæða niðurstöðu úr prófi fyrir duldum berklum áður en meðferð er hafin.

Veiruendurvirkjun

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi hafa komið fram tilfelli um veiruendurvirkjun og endurvirkjun herpesveiru (t.d. ristils) (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi virðist hætta á ristli vera aukin hjá:

- Japönskum og kóreskum sjúklingum.
- Sjúklingum með heildarfjölda eitilfrumna minni en 1.000 frumur/mm³ (sjá kafla 4.2).
- Sjúklingum sem hafa verið lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemplandi gigtarlyf (DMARD).
- Sjúklingum sem fá meðferð með 10 mg tvisvar á dag.

Áhrif tofacitinibs á endurvirkjun langvinnrar veirulifrabólgu eru ekki þekkt. Sjúklingar sem greindust jákvæðir fyrir lifrabólgu B eða C voru útilokaðir í klínískum rannsóknum. Skima skal fyrir veirulifrabólgu í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en meðferð með tofacitinibi er hafin.

Tilkynnt hefur verið um að minnsta kosti eitt staðfest tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tofacitinib eftir markaðssetningu. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur verið banvæn og hana skal hafa í huga við mismunagreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með ný eða versnandi taugaeinkennum.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (þar með talið hjartadrep)

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (major adverse cardiovascular events (MACE)) hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem taka tofacitinib.

Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin tíðni hjartadreps fyrir tofacitinib samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1). Aðeins skal nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir handa sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með sögu um æðakölkun eða með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 5.1).

Illkynja sjúkdómar og eitilfrumnafjölgunarsjúkdómur

Tofacitinib getur haft áhrif á varnir líkamans gegn illkynja sjúkdómum.

Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, sást aukin tíðni illkynja sjúkdóma, sérstaklega húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eitilfrumuæxli fyrir tofacitinib samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eitilfrumuæxli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi hafa einnig sést í öðrum klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Aðrir illkynja sjúkdómar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, þar með taldir, en ekki eingöngu, brjóstakrabbamein, sortuæxli, blöðruhálskirtilskrabbamein og krabbamein í brisi.

Aðeins skal nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir handa sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdómur eða saga um illkynja sjúkdóm fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli sem hefur verið meðhöndlað með góðum árangri) (sjá kafla 5.1). Mælt er með reglubundinni skoðun á húð hjá öllum sjúklingum, einkum þeim sem eru í aukinni hættu að fá húðkrabbamein (sjá töflu 8 í kafla 4.8).

Millivefslungnasjúkdómur

Einnig er mælt með því að varúðar sé gætt hjá sjúklingum með sögu um langvinnan lungnasjúkdóm þar sem þeir geta verið næmari fyrir sýkingum. Tilkynt hefur verið um tilvik um millivefslungnasjúkdóm (sum banvæn) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi í klínískum rannsóknum á iktsýki og eftir markaðssetningu þótt hlutverk Janus kína (JAK) hemlunar í þessum tilvikum sé ekki þekkt. Þekkt er að sjúklingar af asískum uppruna með iktsýki eru í meiri hættu að fá millivefslungnasjúkdóm og því skal gæta varúðar þegar þessir sjúklingar eru meðhöndlaðir.

Götun í meltingarfærum

Tilkynt hefur verið um tilvik götunar í meltingarfærum í klínískum rannsóknum þótt hlutverk JAK-hemlunar í þessum tilvikum sé ekki þekkt. Nota skal tofacitinib með varúð hjá sjúklingum sem geta verið í aukinni hættu að fá götun í meltingarfærum (t.d. sjúklingar með sögu um sarpbólgu, sjúklingar sem nota samtímis barkstera og/eða bólgueyðandi gigtarlyf). Sjúklinga með ný teikn og einkenni frá kvið skal meta tafarlaust til að greina götun í meltingarfærum snemma.

Beinbrot

Fram hafa komið beinbrot hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi.

Gæta skal varúðar við notkun tofacitinibs hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir beinbrotum, svo sem aldraðir, konur og sjúklingar sem nota barkstera, óháð ábendingu og skammtastærð.

Lifransím

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni hækkunar lifransíma hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.8 Mælingar lifransíma). Gæta skal varúðar þegar verið er að meta hvort hefja skuli meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT) eða aspartat amínótransferasa (ASAT), einkum þegar meðferð er hafin með lyfinu ásamt lyfjum sem hugsanlega geta haft eituráhrif á lifur, svo sem MTX. Þegar meðferð er hafin er mælt með því að fylgst sé reglubundið með lifrarprófum og að orsakir hækkunar lifransíma sem fram koma séu rannsakaðar tafarlaust til að finna möguleg tilvik um lifrarskaða af völdum lyfja. Ef grunur leikur á

lifarskaða af völdum lyfja skal gera hlé á gjöf tofacitinibs þar til þessi greining hefur verið útilokuð.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ofnæmi í tengslum við gjöf tofacitinibs eftir markaðssetningu lyfsins. Ofnæmisviðbrögð þar með talið ofnæmisbjúgur og ofsakláði; alvarleg tilvik hafa komið fyrir. Hætta skal meðferð með tofacitinibi tafarlaust, ef alvarleg ofnæmis- eða bráðofnæmisviðbrögð koma fyrir.

Rannsóknarbreytur

Eitilfrumur

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni eitilfrumnaefæðar, samanborið við lyfleysu. Eitilfrumnafjöldi minni en 750 frumur/mm³ hefur verið tengdur aukinni tíðni alvarlegra sýkinga. Ekki er mælt með því að hefja meðferð eða halda áfram meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með staðfestan eitilfrumnafjölda minni en 750 frumur/mm³. Fylgjast skal með eitilfrumum við upphaf meðferðar og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir eitilfrumnafjölda er að finna í kafla 4.2.

Daufkyrningar

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni daufkyrningafæðar (færri en 2.000 frumur/mm³) samanborið við lyfleysu. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með tofacitinibi hjá fullorðnum sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.000 frumur/mm³ og hjá börnum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.200 frumur/mm³. Fylgjast skal með heildarfjölda daufkyrninga við upphaf meðferðar, eftir 4 til 8 vikur af meðferð og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir heildarfjölda daufkyrninga er að finna í kafla 4.2.

Hemóglóbín

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd lækkuðum hemóglóbínigildum. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með tofacitinibi hjá fullorðnum sjúklingum með hemóglóbínigildi lægra en 9 g/dl og hjá börnum með hemóglóbínigildi lægra en 10 g/dl. Fylgjast skal með hemóglóbíní við upphaf meðferðar, eftir 4 til 8 vikur af meðferð og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir hemóglóbínistyrk er að finna í kafla 4.2.

Eftirlit með lípíðum

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd hækkunum lípíðgilda svo sem heildarkólesteróls, LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls. Hámarksáhrif koma yfirleitt fram innan 6 vikna. Meta skal lípíðgildi 8 vikum eftir upphaf meðferðar með tofacitinibi. Meðhöndla skal sjúklinga í samræmi við klínískar leiðbeiningar um viðbrögð við blóðfituhækkun. Hækkuð gildi heildarkólesteróls og LDL-kólesteróls sem tengjast tofacitinibi geta lækkað niður í upphafleg gildi við meðferð með statínlyfjum.

Blóðsykurslækkun hjá sjúklingum sem fá meðferð við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurslækkun eftir að meðferð með tofacitinibi er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð við sykursýki. Það getur þurft að stilla skammta sykursýkislyfja ef fram kemur blóðsykurslækkun.

Bólusetningar

Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt og barnasóragigt hafi farið í allar ónæmisáðgerðir í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisáðgerðir áður en meðferð með tofacitinibi er hafin. Mælt er með því að lifandi bóluefni séu ekki gefin samhliða tofacitinibi. Ákvörðun um notkun lifandi bóluefna fyrir gjöf tofacitinibs skal taka mið af ónæmisbælingu sem fyrir er hjá hverjum sjúklingi.

Íhuga á fyrirbyggjandi bólusetningu gegn veiru sem veldur hlaupabólu/ristli (Varicella zoster) í samræmi við leiðbeiningar um bólusetningar. Einkum á að íhuga slíkt hjá sjúklingum sem hafa verið

lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD). Ef lifandi bóluefni við hlaupabólu/ristli er gefið, skal aðeins gefa það sjúklingum með þekkta sögu um hlaupabólu eða þeim sem eru með mótefni gegn Varicella zoster veirunni í sermi. Ef vafi leikur á um hvort sjúklingurinn hefur fengið hlaupabólu eða upplýsingar eru ekki áreiðanlegar er mælt með því að mæla mótefni gegn veirunni.

Ef notuð eru lifandi bóluefni skal bólusetja minnst 2 vikum en helst 4 vikum áður en meðferð með tofacitinibi er hafin, eða samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar samtímis notkun ónæmismótandi lyfja. Engar upplýsingar liggja fyrir um afleitt smit sýkinga vegna notkunar lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem fá tofacitinib.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

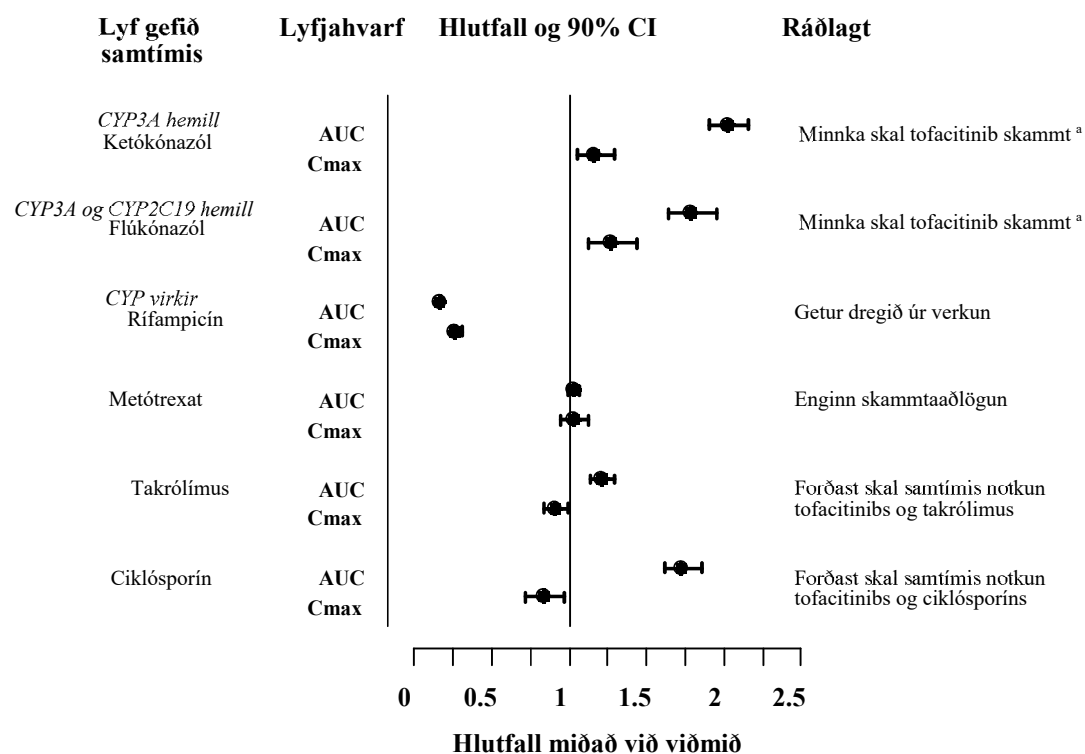
Möguleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tofacitinibs

Þar sem tofacitinib umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, er milliverkun við lyf sem hamla eða virkja CYP3A4 líkleg. Útsetning fyrir tofacitinibi eykst þegar það er gefið samtímis öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ketókónazól) eða þegar gjöf eins eða fleiri lyfja samtímis veldur bæði í meðallagi öflugri hemlun CYP3A4 og öflugri hemlun CYP2C19 (t.d. flúkónazól) (sjá kafla 4.2).

Útsetning fyrir tofacitinibi minnkar þegar það er gefið samtímis öflugum CYP virkjum (t.d. rífampicín). CYP2C19 hemlar einir sér eða P-glýkóprótein eru ekki líkleg til að breyta lyfjahvörfum tofacitinibs marktækt.

Samtímisgjöf ketókónazóls (öflugur CYP3A4 hemill), flúkónazóls (miðlungs CYP3A4 og öflugur CYP2C19 hemill), takrólímus (vægur CYP3A4 hemill) og ciklósporíns (miðlungs CYP3A4 hemill) jók AUC fyrir tofacitinib, en rífampicín (öflugur CYP virkir) minnkaði AUC fyrir tofacitinib. Samtímisgjöf tofacitinibs með öflugum CYP virkjum (t.d. rífampicíni) getur valdið því að klínísk svörun hverfi eða minnki (sjá mynd 1). Ekki er mælt með gjöf öflugra CYP3A4 virkja samtímis tofacitinibi. Samtímisgjöf ketókónazóls og flúkónazóls jók C_{max} fyrir tofacitinib, en takrólímus, ciklósporín og rífampicín minnkuðu C_{max} fyrir tofacitinib. Samhliðagjöf með MTX 15-25 mg einu sinni í viku hafði engin áhrif á lyfjahvörf tofacitinibs hjá sjúklingum með iktsýki (sjá mynd 1).

Mynd 1. Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tofacitinibs



Ath.: Viðmið er gjöf tofacitinibs eingöngu

^a Minnka skal skammt tofacitinibs í 5 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum sem fá 10 mg tvisvar á dag. Minnka skal skammt tofacitinibs í 5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem fá 5 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2).

Möguleg áhrif tofacitinibs á lyfjahvörf annarra lyfja

Samtímisgjöf tofacitinibs hafði engin áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarna til inntöku, levonorgestrels og etínýl estradíóls, hjá heilbrigðum kvenkyns sjálfbóðaliðum.

Hjá sjúklingum með iktsýki minnkaði samtímisgjöf tofacitinibs og MTX 15-25 mg einu sinni í viku bæði AUC og C_{max} fyrir MTX um 10% og 13%, í þessari röð. Minnkun útsetningar fyrir MTX réttlætir ekki breytingar á einstaklingsbundnum skömmtum MTX.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir liggja fyrir um notkun tofacitinibs á meðgöngu. Sýnt hefur verið fram á að tofacitinib valdi vansköpun hjá rottum og kaninum og hafi áhrif á fæðingu og þroska fyrir og eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Til öryggis á ekki að nota tofacitinib á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með tofacitinibi stendur og í minnst 4 vikur eftir síðasta skammt.

Brjóstagjöf

Byggt á birtum gögnum, skilst tofacitinib út í brjóstamjólk. Áhrif tofacitinibs á barn á brjósti út frá vísindagreinum og upplýsingum eftir markaðssetningu eru ekki þekkt og takmörkuð við lítinn fjölda tilvika án orsakatengdra aukaverkana. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem höfð eru á brjósti. Til öryggis á ekki að nota tofacitinib meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum áhrifum á frjósemi í mönnum. Hjá rottum skerti tofacitinib frjósemi kvendýra en ekki karldýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tofacitinib hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Iktsýki

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4). Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar voru algengustu alvarlegu sýkingarnar sem tilkynnt var um við notkun tofacitinibs lungnabólga (1,7%), ristill (0,6%), þvagfærasýking (0,4%), húðbeðsbólga (0,4%), sarpbólga (0,3%) og botnlangabólga (0,2%). Meðal tækifærissýkinga hefur verið tilkynnt um berkla og aðrar mýkóbakteríusýkingar, sætummyglusveppasýkingu (cryptococcus), váfumygla (histoplasmosis), hvítsveppasýkingu í vélinda, ristil í mörgum húðgeirum, cýtómegalóveirusýkingu, BK veirusýkingar og hvanneyrarveiki (listeriosis) við notkun tofacitinibs. Hjá sumum sjúklingum hefur komið fram dreifður fremur en staðbundinn sjúkdómur. Aðrar alvarlegar sýkingar sem ekki var tilkynnt um í klínískum rannsóknum geta einnig komið fram (t.d. þekjumygla (coccidioidomycosis)).

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar á fyrstu 3 mánuðum tvíblindu samanburðarrannsókna með lyfleysu eða metótrexati, voru höfuðverkur (3,9%), sýkingar í efri öndunarvegi (3,8%), veirusýking í efri öndunarvegi (3,3%), niðurgangur (2,9%), ógleði (2,7%) og háþrýstingur (2,2%).

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana á fyrstu 3 mánuðum í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu og MTX var 3,8% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib. Algengustu sýkingarnar sem ollu því að meðferð var hætt á fyrstu 3 mánuðum klínísku samanburðarrannsókna voru ristill (0,19%) og lungnabólga (0,15%).

Sóragigt

Á heildina litið voru öryggisupplýsingarnar sem fram kom hjá sjúklingum með virka sóragigt sem fengu meðferð með tofacitinibi í samræmi við öryggi sem sást hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Hryggikt

Á heildina litið voru öryggisupplýsingarnar sem fram kom hjá sjúklingum með virka hryggikt sem fengu meðferð með tofacitinibi í samræmi við öryggi sem sást hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Sáraristilbólga

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í rannsóknum á innleiðslumeðferð voru höfuðverkur, nefkoxsbólga, ógleði og liðverkir.

Í rannsóknum á innleiðslu- og viðhaldsmeðferð voru algengustu flokkar alvarlegra aukaverkana í öllum tofacitinib meðferðarhópunum og þeim sem fengu lyfleysu, kvillar og sýkingar í meltingarfærum og algengasta alvarlega aukaverkunin var versnandi sáraristilbólga.

Á heildina litið var öryggissnið hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu meðferð með tofacitinibi í samræmi við öryggissnið tofacitinibs hjá sjúklingum með iktsýki.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem fram koma í töflunni hér fyrir neðan eru úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt, hryggigt og sáraristilbólgu og eru settar fram eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Tafla 8: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga Inflúensa Ristill Þvagfærasýking Skútabólga Berkjubólga Nefkoksbólga Kokbólga	Berklar Sarpbólga Nýra- og skjódubólga Húðbedsbólga Herpes simplex Maga- og garnabólga vegna veirusýkingar Veirusýking	Blóðeitrun Þvagsýklasótt Dreifðir berklar Bakteríublóðsmit <i>Pneumocystis jirovecii</i> lungnabólga Lungnabólga vegna pneumókokkasýk ingar Lungnabólga vegna bakteríusýkingar Cýtómeagalóveiru sýking Liðbólga vegna bakteríusýkingar	Berklar í miðtaugakerfi Heilahimnubólga vegna sætummyglu Drepfellsbólga Heilabólga Bakteríublóðsmit vegna staflilókokka <i>Mycobacterium avium</i> fjölþætt sýking Óhefðbundin sýking af völdum mýkóbakteríusýk la	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Lungnakrabbamein Húðkrabbamein önnur en sortuæxli	Eitilfrumuæxli		
Önæmiskerfi					Ofnæmi* Ofnæmisbjúgur* Ofsakláði*
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð Blóðleysi	Hvítfrumnafæð Daufkyrningafæð			
Efnaskipti og næring		Blóðfituröskun (dyslipidaemia) Blóðfituaukning Ofþornun			
Geðræn vandamál		Svefnleysi			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Náladofi			
Hjarta		Hjartadrep			
Æðar	Háþrýstingur	Segarek í bláæðum**			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mæði Stífla í ennisholum			

Lífæraflokkur	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Koma örsjalda fyrir <1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Meltingarfær i	Kviðverkur Uppköst Niðurgangur Ógleði Magabólga Meltingartruflanir				
Lifur og gall		Fituhrörnun í lifur Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði Hækkuð gildi transamínasa í blóði Hækkað gildi gamma glútamýl- transferasa í blóði	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa		
Húð og undirhúð	Útbrot Þrymlabólur	Roði Kláði			
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Liðbólga Sinarbólga	Verkur í vöðvum og beinum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur í útlimum	Sótthiti Þreyta			
Rannsóknani ðurstöður	Hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði	Hækkað gildi kreatíníns í blóði Hækkað gildi kólesteróls í blóði Hækkað gildi LDL-kólesteróls í blóði Þyngdaraukning			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Liðbandstogun Vöðvatogun			

*Aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu

**Segarek í bláæðum nær yfir lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum og segamyndun í sjónubláæð

Lýsing á völdum aukaverkunum

Segarek í bláæðum

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N = 4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin og skammtaháð tíðni segareks í bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitiníbi samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 5.1). Meirihluti þessara atvika var alvarlegur og sum ollu dauða. Tíðni (95% CI) lungnasegareks fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag var 0,17 (0,08-0,33), fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag 0,50 (0,32-0,74) og fyrir TNF-hemla 0,06 (0,01-0,17) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár. Samanborið við TNF-hemla var áhættuhlutfall (HR) fyrir lungnasegarek 2,93 (0,79-10,83) fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og 8,26 (2,49; 27,43) fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.1). Hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib þar sem sást lungnasegarek var meirihlutinn (97%) með áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum.

Hryggikt

Í sameinuðum 2. og 3. stigs slembiröðuðum samanburðarrannsóknum komu engin tilvik fram um segarek í bláæðum hjá 420 sjúklingum (233 sjúklingaár í eftirliti) sem fengu tofacitinib í allt að 48 vikur.

Sáraristilbólga

Í yfirstandandi framhaldsrannsókn á sáraristilbólgu hafa sést tilvik um lungnasegarek og segamyndun í djúplægum bláæðum hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og voru með undirliggjandi áhættuþátt (-þætti) fyrir segareki í bláæðum.

Sýkingar almennt

Iktsýki

Í klínískum 3. stigs samanburðarrannsóknum, var tíðni sýkinga á 0-3 mánaða tímabili í hópnum sem fengu einlyfjameðferð með tofacitinibi, 16,2% (100 sjúklingar) í hópnum sem fékk 5 mg tvisvar á dag (samtsals 616 sjúklingar) og 17,9% (115 sjúklingar) í hópnum sem fékk 10 mg tvisvar á dag (samtsals 642 sjúklingar), samanborið við 18,9% (23 sjúklingar) í hópnum sem fékk lyfleysu (samtsals 122 sjúklingar). Í klínískum 3. stigs samanburðarrannsóknum þar sem lyfið var gefið ásamt sjúkdómstemplandi gigtarlyfi, var tíðni sýkinga á 0-3 mánaða tímabili í hópnum sem fengu tofacitinib ásamt sjúkdómstemplandi gigtarlyfi 21,3% (207 sjúklingar) í hópnum sem fékk 5 mg tvisvar á dag (samtsals 973 sjúklingar) og 21,8% (211 sjúklingar) í hópnum sem fékk 10 mg tvisvar á dag (samtsals 969 sjúklingar), samanborið við 18,4% (103 sjúklingar) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (samtsals 559 sjúklingar).

Algengustu sýkingarnar sem tilkynnt var um voru sýkingar í efri öndunarfærum (3,7%) og nefkoksbólga (3,2%).

Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar (samtsals 4.867 sjúklingar) var heildartíðni sýkinga með tofacitinibi 46,1 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár (43,8 og 47,2 sjúklingar með tilvik fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð). Hjá sjúklingum (samtsals 1.750) sem fengu einlyfjameðferð, var tíðnin 48,9 og 41,9 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð. Hjá sjúklingum (samtsals 3.117) sem fengu lyfið ásamt sjúkdómstemplandi gigtarlyfi, var tíðnin 41,0 og 50,3 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð.

Hryggikt

Í sameinuðum 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum, á samanburðartímabilinu með lyfleysu í allt að 16 vikur, var tíðni sýkinga hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (185 sjúklingar) 27,6% og tíðni hjá hópnum sem fékk lyfleysu (187 sjúklingar) 23,0%. Í sameinuðum 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum var tíðni sýkinga 35,1% hjá þeim 316 sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í allt að 48 vikur.

Sáraristilbólga

Í slembiröðuðum 8-vikna 2. og 3. stigs rannsóknum á innleiðslumeðferð, voru hlutföll sjúklinga með sýkingar 21,1% (198 sjúklingar) hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag samanborið við 15,2% (43 sjúklingar) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Í slembiraðaðri 52-vikna 3. stigs rannsókn á viðhaldsmeðferð var hlutfall sjúklinga með sýkingar 35,9% (71 sjúklingur) hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og 39,8% (78 sjúklingar) hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, samanborið við 24,2% (48 sjúklingar) hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Samkvæmt reynslu í öllum meðferðum með tofacitinibi var algengasta tilkynnta sýkingin nefkoksbólga, sem kom fram hjá 18,2% sjúklinga (211 sjúklingum).

Samkvæmt reynslu í öllum meðferðum með tofacitinibi var heildartíðni sýkinga 60,3 tilvik á hver 100 sjúklingsár (náði til 49,4% sjúklinga; samtsals 572 sjúklinga).

Alvarlegar sýkingar

Ikstsýki

Í 6 mánaða og 24 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum, var tíðni alvarlegra sýkinga hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 5 mg tofacitinibi tvisvar á dag 1,7 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár. Í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 10 mg tofacitinibi tvisvar á dag var tíðnin 1,6 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár, 0 tilvik á hver 100 sjúklingsár í lyfleysuhópnum og 1,9 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár í MTX hópnum.

Í rannsóknum sem stóðu í 6, 12 eða 24 mánuði var tíðni alvarlegra sýkinga í hópnum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 3,6 og 3,4 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár, í þessari röð, samanborið við 1,7 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi.

Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar var heildartíðni alvarlegra sýkinga 2,4 og 3,0 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár hjá hópnum sem fengu tofacitinib 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru meðal annars lungnabólga, ristill, þvagfærasýking, húðbeðsbólga, maga- og garnabólga og sarpbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga (sjá kafla 4.4).

Í umfangsmikilli (N = 4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin og skammtaháð tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.4).

Tíðni (95% CI) alvarlegra sýkinga fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag var 2,86 (2,41; 3,37), fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag 3,64 (3,11; 4,23) og fyrir TNF-hemla 2,44 (2,02; 2,92) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár. Samanborið við TNF-hemla var áhættuhlutfall (HR) fyrir alvarlegar sýkingar 1,17 (0,92; 1,50) fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og 1,48 (1,17; 1,87) fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Hryggikt

Í sameinuðum 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum kom fram eitt tilvik um alvarlega sýkingu (bakteríulaus mengisbólga) en það þýðir tíðni sem nemur 0,43 sjúklingum á hver 100 sjúklingaár hjá þeim 316 sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í allt að 48 vikur.

Sáraristilbólga

Tíðni og gerðir alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu voru almennt svipaðar og þær sem tilkynntar voru í klínískum rannsóknum á iktsýki hjá meðferðarhópnum sem fengu tofacitinib einlyfjameðferð.

Alvarlegar sýkingar hjá öldruðum

Meðal þeirra 4.271 sjúklinga sem tóku þátt í rannsóknum I-VI á iktsýki (sjá kafla 5.1), voru samtals 608 sjúklingar með iktsýki 65 ára og eldri, þar með taldir 85 sjúklingar 75 ára og eldri. Tíðni alvarlegra sýkinga meðal sjúklinga meðhöndlaðir með tofacitinibi sem voru 65 ára og eldri var hærri en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára (4,8 á hver 100 sjúklingsár á móti 2,4 á hver 100 sjúklingsár, í þessari röð).

Í umfangsmikilli (N = 4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum 65 ára og eldri fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag samanborið við TNF-hemla og tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4). Tíðni (95% CI) alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum ≥ 65 ára var 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) og 3,73 (2,81; 4,85) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla, talið upp í sömu röð.

Samanborið við TNF-hemla var áhættuhlutfall (HR) fyrir alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum ≥ 65 ára

1,08 (0,74; 1,58) og 1,55 (1,10; 2,19) fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, talið upp í sömu röð.

Alvarlegar sýkingar úr öryggisrannsókn án inngrips eftir veitingu markaðsleyfis

Upplýsingar fengnar úr skrá (US Corrona) yfir sjúklinga með iktsýki, í öryggisrannsókn án inngrips eftir veitingu markaðsleyfis, þar sem tofacitinib var metið hafa sýnt tölulega hærri tíðni alvarlegra sýkinga fyrir 11 mg forðatöflu einu sinni á dag miðað við 5 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á dag. Árlegt nýgengi (crude incidence rate) (95% CI) (þ.e. ekki leiðrétt fyrir aldur eða kyn) tiltækt fyrir hvort lyfjaformið fyrir sig 12 mánuðum eftir upphaf meðferðar var 3,45 (1,93; 5,69) og 2,78 (1,74; 4,21) og við 36 mánuði 4,71 (3,08; 6,91) og 2,79 (2,01; 3,77) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár hjá hópunum sem fengu 11 mg forðatöflu einu sinni á dag og 5 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á dag, talið upp í sömu röð. Óleiðrétt áhættuhlutfall var 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) við 12 mánuði og 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) við 36 mánuði fyrir 11 mg forðatöflu einu sinni á dag samanborið við 5 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á dag. Upplýsingarnar byggja á fáum sjúklingum með atvik með hlutfallslega stórt öryggisbil og takmarkaðan eftirfylgnitíma.

Veiruendurvirkjun

Sjúklingar sem fá meðferð með tofacitinibi og eru japanskir eða kóreskir, eða sjúklingar sem hafa verið lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemplandi gígtafyll (DMARD) eða sjúklingar með heildarfjölda eítílfrumna minni en 1.000 frumur/mm³ eða sjúklingar sem fá meðferð með 10 mg tvisvar á dag geta verið í aukinni hættu á að fá ristil (sjá kafla 4.4).

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, kom fram hækkað hlutfall ristils hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla. Nýgengishlutfall (95% öryggisbil) ristils fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla var 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57), og 1,18 (0,90; 1,52) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð.

Rannsóknarniðurstöður

Eítílfrumur

Í klínísku samanburðarrannsóknunum á iktsýki kom fram staðfest fækkun á heildarfjölda eítílfrumna í minni en 500 frumur/mm³ hjá 0,3% sjúklinga og heildarfjöldi eítílfrumna á bilinu 500 til 750 frumur/mm³ hjá 1,9% sjúklinga, samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag.

Í þýðinu með ikstýki sem notað var til að meta langtímaöryggi kom fram staðfest fækkun á heildarfjölda eítílfrumna í minna en 500 frumur/mm³ hjá 1,3% sjúklinga og heildarfjöldi eítílfrumna á bilinu 500 til 750 frumur/mm³ hjá 8,4% sjúklinga, samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag.

Staðfestur heildarfjöldi eítílfrumna sem var minni en 750 frumur/mm³ tengdist aukinni tíðni alvarlegra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu voru breytingar á heildarfjölda eítílfrumna sem fram komu við meðferð með tofacitinibi svipaðar breytingum sem komu fram í klínískum rannsóknum á iktsýki.

Daufkyrningar

Í klínísku samanburðarrannsóknunum á ikstýki kom fram staðfest fækkun daufkyrninga undir 1.000 frumur/mm³ hjá 0,08% sjúklinga samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag. Engin tilvik um staðfesta fækkun daufkyrninga undir 500 frumur/mm³ kom fram hjá neinum meðferðarhópi. Engin skýr tengsl voru milli daufkyrningafæðar og alvarlegra sýkinga.

Í þýðinu með ikstýki sem notað var til að meta langtímaöryggi var mynstur og tíðni staðfestrar fækkunar daufkyrninga í samræmi við það sem kom fram í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá

kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu voru breytingar á fjölda daufkýrninga sem fram komu við meðferð með tofacitiníbi svipaðar breytingum sem komu fram í klínískum rannsóknum á iktsýki.

Blóðflögur

Sjúklingar í 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknunum (iktsýki, sóragigt, hryggigt og sáraristilbólga) þurftu að vera með blóðflagnafjölda ≥ 100.000 frumur/mm³ til að koma til greina til þátttöku í rannsóknunum og því eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með blóðflagnafjölda < 100.000 frumur/mm³ áður en meðferð með tofacitiníbi er hafin.

Mælingar lifrarensíma

Staðfest hækkun gilda lifrarensíma í meira en þrisvar sinnum efri eðlileg mörk kom sjaldan fram hjá sjúklingum með iktsýki. Hjá þeim sjúklingum þar sem gildi lifrarensíma hækkuðu olli breyting á meðferð, svo sem að minnka skammta sjúkdómstemprandi gigtarlyfja sem gefin eru samtímis, að gera hlé á gjöf tofacitiníbs eða minnka skammta af tofacitiníbi, lækun gilda lifrarensíma eða breytingu í eðlilegt horf.

Í samanburðarluta 3. stigs rannsóknarinnar á iktsýki á einlyfjameðferð (0-3 mánuðir) (rannsókn I, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,65% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,41% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitiníbs tvisvar á dag og 0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitiníbs tvisvar á dag. Í þessari rannsókn sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,65% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,41% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitiníbs tvisvar á dag og 0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitiníbs tvisvar á dag.

Í 3. stigs rannsókn á iktsýki á einlyfjameðferð (0-24 mánuðir) (rannsókn VI, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 7,1% í hópnum sem fékk MTX, 3,0% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitiníbs tvisvar á dag og 3,0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitiníbs tvisvar á dag. Í þessari rannsókn sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 3,3% í hópnum sem fékk MTX, 1,6% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitiníbs tvisvar á dag og 1,5% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitiníbs tvisvar á dag.

Í samanburðarluta 3. stigs rannsóknanna á iktsýki þar sem sjúklingar fengu einnig sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) (0-3 mánuðir) (rannsókn II-V, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 0,9% í hópnum sem fékk lyfleysu, 1,24% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitiníbs tvisvar á dag og 1,14% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitiníbs tvisvar á dag. Í þessum rannsóknum sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 0,72% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,5% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitiníbs tvisvar á dag og 0,31% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitiníbs tvisvar á dag.

Í langtíma framhaldsrannsóknum á iktsýki á einlyfjameðferð sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,1% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitiníbs tvisvar á dag og 1,4% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitiníbs tvisvar á dag. Hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá $< 1,0\%$, bæði í hópnum sem fékk 5 mg af tofacitiníbi tvisvar á dag og hópnum sem fékk 10 mg af tofacitiníbi tvisvar á dag.

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, sást hækkun á gildi ALAT um eða umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 6,01%, 6,54% og 3,77% sjúklinga sem fengu tofacitiníbs 5 mg tvisvar á dag, tofacitiníbs 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla, talið upp í sömu röð. Hækkun á gildi ASAT um eða umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá 3,21%, 4,57% og 2,38% sjúklinga sem fengu tofacitiníbs 5 mg tvisvar á dag, tofacitiníbs 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla, talið upp í sömu röð.

Í langtíma framhaldsrannsóknum á iktsýki þar sem sjúklingar fengu einnig sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,8% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitiníbs tvisvar á dag og 1,6% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitiníbs tvisvar á dag.

Hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá < 1,0%, bæði í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu voru breytingar á mælingum lifrarensíma sem fram komu við meðferð með tofacitinibi svipaðar breytingum sem komu fram í klínískum rannsóknum á iktsýki.

Lípið

Hækkun á lípiðbreytum (heildarkólesteról, LDL-kólesteról, HDL-kólesteról, þríglýseríð) var fyrst metin 1 mánuði eftir fyrsta skammt af tofacitinibi í tvíblindum samanburðarrannsóknum á iktsýki. Hækkunir komu fram á þessum tímamarki og héldust stöðugar eftir það.

Breytingar á lípiðbreytum frá upphafi til rannsóknarloka (6-24 mánuðir) í klínískum samanburðarrannsóknum á iktsýki eru teknar saman hér fyrir neðan:

- Meðalgildi LDL-kólesteróls hækkaði um 15% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 20% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 12 mánuði, og um 16% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 19% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 24 mánuði.
- Meðalgildi HDL-kólesteróls hækkaði um 17% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 18% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 12 mánuði, og um 19% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 20% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 24 mánuði.

Þegar meðferð með tofacitinibi var hætt lækkuðu lípiðgildi aftur í upphafsgildi.

Meðalgildi hlutfalla milli LDL-kólesteróls/HDL-kólesteróls og milli apólípópróteins B (ApoB)/ApoA1 voru að mestu óbreytt hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tofacitinibi.

Í klínískri samanburðarrannsókn á iktsýki dró úr hækkaða gildi LDL-kólesteróls og ApoB niður í upphafsgildi þegar meðferð með statínlyfjum var beitt.

Í þýðum með iktsýki sem notuð voru til að meta langtímaöryggi hélst hækkun lípiðbreyta í samræmi við það sem fram kom í klínískum samanburðarrannsóknum.

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, komu fram breytingar á lípiðbreytum frá upphafi eftir 24 mánuði sem eru teknar saman hér fyrir neðan:

- Meðalgildi LDL-kólesteróls hækkaði um 13,80%, 17,04% og 5,50% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemil, talið upp í sömu röð, eftir 12 mánuði. Eftir 24 mánuði var hækkunin 12,71%, 18,14% og 3,64%, talið upp í sömu röð,
- Meðalgildi HDL-kólesteróls hækkaði um 11,71%, 13,63% og 2,82% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemil, talið upp í sömu röð, eftir 12 mánuði. Eftir 24 mánuði var hækkunin 11,58%, 13,54% og 1,42%, talið upp í sömu röð.

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu voru breytingar á lípiðum sem fram komu við meðferð með tofacitinibi svipaðar breytingum sem komu fram í klínískum rannsóknum á iktsýki.

Hjartadrep

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N=4362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, var nýgengishlutfall (95% öryggisbil) hjartadreps, sem ekki var banvænt, fyrir

tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53), og 0,16 (0,07; 0,31) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð. Tilkynnt var um nokkur dauðsföll vegna hjartadrepis með svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi og með TNF-hemlum (sjá kafla 4.4 og 5.1). Í rannsókninni var krafa um að minnsta kosti 1500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár.

Illkynja sjúkdómar fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N=4362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, var nýgengishlutfall (95% öryggisbil) lungnakrabbameins fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51), og 0,13 (0,05; 0,26) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.4 og 5.1). Í rannsókninni var krafa um að minnsta kosti 1500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár.

Nýgengishlutfall (95% öryggisbil) eitilfrumuæxlis fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla var 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24), og 0,02 (0,00; 0,10) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Sjálfvakin barnafjölliðagigt og barnasóragigt

Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt í klínísku þróunaráætluninni voru í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki, að undanskildum sumum sýkingum (inflúensa, nefkoksþólga, skútabólga, veirusýking) og kvillum í meltingarfærum eða almennum aukaverkunum (kviðverkur, ógleði, uppköst, hiti, höfuðverkur, hósti), sem voru algengari hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt. MTX var algengasta hefðbundna, samtengda sjúkdómstemprandi gigtarlyfið (csDMARD) sem var notað samhliða (á degi 1, tóku 156 sjúklingar metótrexat af 157 sjúklingum sem fengu csDMARD samhliða). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um öryggi tofacitinibs þegar það er notað samhliða öðrum csDMARD.

Sýkingar

Í tvíblinda hluta 3. stigs lykilrannsóknarinnar (rannsókn JIA-I), var sýking algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um (44,3%). Sýkingarnar voru almennt vægar til í meðallagi alvarlegar.

Í samþættu öryggisþýði voru 7 sjúklingar með alvarlegar sýkingar meðan á meðferð með tofacitinibi stóð innan tilkynningartímabilsins (allt að 28 daga eftir síðasta skammt rannsóknarlyfsins), með nýgengi sem samsvarar 1,92 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár: lungnabólga, utanbastsígerð (með skútabólgu og ígerð undir beinhimnu), hærubelgur, botnlangabólga, nýra- og skjóðubólga af völdum escherichia, ígerð í útlím og þvagfærasýking.

Í samþættu öryggisþýðinu fengu 3 sjúklingar ristil sem var ekki alvarlegur innan tilkynningartímabilsins með nýgengi sem samsvarar 0,82 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár. Einn (1) sjúklingur til viðbótar var með alvarlegan ristil utan tilkynningartímabilsins.

Aukaverkanir í lifur

Sjúklingar í JIA lykilrannsókninni þurftu að vera með gildi ASAT and ALAT lægri en 1,5 sinnum efri eðlileg mörk til að koma til greina til þátttöku í rannsókninni. Í samþættu öryggisþýðinu voru 2 sjúklingar með ALAT hækkun ≥ 3 sinnum efri eðlileg mörk í 2 heimsóknum í röð. Í hvorugu tilvikinu var Hy's Law viðmiðið uppfyllt. Báðir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með MTX og bæði tilvikin gengu til baka þegar notkun MTX var hætt og notkun tofacitinibs var hætt fyrir fullt og allt.

Breytingar á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt í klínísku þróunaráætluninni voru í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki. Sjúklingar í JIA lykilrannsókninni þurftu að vera með blóðflagnafjölda ≥ 100.000 frumur/mm³ til að koma til greina til þátttöku í rannsókninni og því eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með sjálfvakta barnaliðagigt með blóðflagnafjölda < 100.000 frumur/mm³ áður en meðferð með tofacitiníbi er hafin.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun verður er mælt með því að fylgst sé með sjúklingnum vegna merkja og einkenna um aukaverkanir. Ekki er til sérstakt mótlyf við ofskömmtnun með tofacitiníbi. Meðferð skal miðast við einkenni og vera til stuðnings.

Gögn um lyfjahvörf stakra skammta til og með 100 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að meira en 95% af gefnum skammti skiljist út innan 24 klukkustunda.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, Jak-hemlar; ATC-flokkur: L04AF01

Verkunarháttur

Tofacitinib er öflugur, sértækur hemill á ensím úr hópi Janus kínasa (JAK). Í ensímmælingum hamlar tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3, og að minna leyti TyK2. Aftur á móti er tofacitinib mjög sértækt gagnvart öðrum kínösum í genamengi manna. Í mannafrumum sýnir tofacitinib sértækni eftir virkni, þannig að það hamlar frekar boðum frá cýtókin viðtökum úr tveimur ólíkum einingum sem tengjast JAK3 og/eða JAK1 en boðum frá cýtókin viðtökum sem miðla boðum gegnum JAK2 þör. Hömlun tofacitiníbs á JAK1 og JAK3 veiklar boðmiðlun með interleukinum (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferonum af gerð I og gerð II, sem leiðir til breytinga á ónæmis- og bólguviðbrögðum.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með iktsýki var meðferð í allt að 6 mánuði með tofacitiníbi tengd skammtaháðri fækkun CD16/56+ náttúrulegra drápsfrumna í blóði og náði fækkunin áætluðu hámarki u.þ.b. 8-10 vikum eftir upphaf meðferðar. Þessar breytingar gengu yfirleitt til baka innan 2-6 vikna eftir að meðferð var hætt. Meðferð með tofacitiníbi var tengd skammtaháðri fjölgun B frumna. Breytingar á fjölda T-eitilfrumna og undirhópa T-eitilfrumna í blóði (CD3+, CD4+ og CD8+) voru litlar og breytilegar.

Eftir langtíma meðferð (meðallengd tofacitiníbs meðferðar u.þ.b. 5 ár) var miðgildi fækkunar eitilfrumna frá upphafi meðferðar 28% fyrir CD4+ frumur og 27% fyrir CD8+ frumur. Andstætt fækkun sem kom fram eftir skammtíma meðferð fjölgaði CD16/56+ náttúrulegum drápsfrumum að miðgildi um 73% frá upphafi meðferðar. Fjöldi CD19+ B frumna jókst ekki frekar eftir langtíma meðferð með tofacitiníbi. Allar þessar breytingar á undirhópum eitilfrumna nálgðust aftur upphafsgildi þegar meðferð var hætt tímabundið. Engar vísbendingar voru um að samband sé milli alvarlegra sýkinga, tækifærissýkinga eða ristils og fjölda eitilfrumna í mismunandi undirhópum (sjá

kafla 4.2 um eftirlit með heildarfjölda eitilfrumna).

Breytingar á heildarstyrk IgG, IgM og IgA í sermi á 6 mánaða tímabili með gjöf tofacitinibs hjá sjúklingum með iktsýki voru litlar, ekki skammtaháðar og svipaðar þeim sem sáust með lyfleysu, sem bendir til skorts á altækri vessabundinni bælingu.

Eftir meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með iktsýki kom fram hröð lækkun á gildi CRP (C-reactive protein) í sermi og hélst hún meðan á skammtagjöf stóð. Breytingar á gildi CRP sem fram komu við meðferð með tofacitinibi ganga ekki að fullu til baka innan 2 vikna eftir að lyfjagjöf er hætt, sem bendir til lengri endingar lyfhrifa en helmingunartíma.

Rannsóknir á bóluefnum

Í klínískri samanburðarrannsókn á sjúklingum með iktsýki sem hófu meðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag eða lyfleysu, var fjöldi þeirra sem svöruðu influensubóluefni svipaður í báðum hópum: tofacitinib (57%) og lyfleysa (62%). Með pneumókokkafjölskrubóluefni var fjöldi þeirra sem svöruðu eftirfarandi: 32% hjá sjúklingum sem fengu bæði tofacitinib og MTX; 62% hjá þeim sem fengu tofacitinib einlyfjameðferð; 62% hjá þeim sem fengu MTX einlyfjameðferð og 77% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Klínískt mikilvægi þessara upplýsinga er ekki þekkt, hins vegar fengust svipaðar niðurstöður í annarri rannsókn á influensubóluefni og pneumókokkafjölskrubóluefni hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag til lengri tíma.

Gerð var samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem einnig fengu MTX og voru bólusettil með veikluðu herpesveirubóluefni 2 til 3 vikum áður en þeir hófu 12 vikna meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag eða lyfleysu. Fram komu vísbendingar um vessabundna og frumubundna svörun gegn hlaupabóluveiru (VZV), bæði hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib og lyfleysu eftir 6 vikur. Þessi svörun var svipuð og sú sem fram kom hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum 50 ára og eldri. Hjá sjúklingi með enga sögu um hlaupabólusmit og engin hlaupabólumótefni í upphafi kom fram sýking með hlaupabólustofninum í bóluefninu 16 dögum eftir bólusetningu. Notkun tofacitinibs var hætt og sjúklingurinn náði sér eftir meðferð með hefðbundnum skömmtum af veirulyfjum. Þessi sjúklingur sýndi síðar kröftuga en síðkomna vessabundna og frumubundna svörun við bóluefninu (sjá kafla 4.4).

Verkun og öryggi

Iktsýki

Verkun og öryggi tofacitinib filmuhúðaðra taflna var metið í 6 slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknnum hjá sjúklingum eldri en 18 ára með virka iktsýki greinda samkvæmt viðmiðum American College of Rheumatology (ACR). Í töflu 9 koma fram upplýsingar um viðkomandi rannsóknarsnið og einkenni þýðis.

Tafla 9: 3. stigs klínískar rannsóknir á tofacitinibi 5 mg og 10 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum með iktsýki

Rannsóknir	Rannsókn I (ORAL Solo)	Rannsókn II (ORAL Sync)	Rannsókn III (ORAL Standard)	Rannsókn IV (ORAL Scan)	Rannsókn V (ORAL Step)	Rannsókn VI (ORAL Start)	Rannsókn VII (ORAL Strategy)
Þýði	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Höfðu ekki áður fengið MTX ^a	MTX-IR
Samanburður	Lyfleysa	Lyfleysa	Lyfleysa	Lyfleysa	Lyfleysa	MTX	MTX, ADA
Samhliða meðferð	Engin ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Engin ^b	3 samhliða hópar: • Tofacitinib einlyfjameðferð • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX

Rannsóknir	Rannsókn I (ORAL Solo)	Rannsókn II (ORAL Sync)	Rannsókn III (ORAL Standard)	Rannsókn IV (ORAL Scan)	Rannsókn V (ORAL Step)	Rannsókn VI (ORAL Start)	Rannsókn VII (ORAL Strategy)
Lykilatriði	Einlyfjameðferð	Ýmis csDMARD	Virkur samanburður (adalimumab)	Röntgen	TNFi-IR	Einlyfjameðferð , samanburður við virkt efni (MTX), röntgen	Tofacitinib með og án MTX samanborið við ADA með MTX
Fjöldi sjúklinga sem fengu meðferð	610	792	717	797	399	956	1.146
Heildartími rannsóknar	6 mánuðir	1 ár	1 ár	2 ár	6 mánuðir	2 ár	1 ár
Sameiginlegir aðalendapunktur r fyrir verkun ^c	Mánuður 3: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(ESR)<2,6	Mánuður 6 : ACR20 DAS28- 4(ESR)<2,6 Mánuður 3 : HAQ-DI	Mánuður 6: ACR20 DAS28- 4(ESR)<2,6 Mánuður 3: HAQ-DI	Mánuður 6 : ACR20 mTSS DAS28- 4(ESR)<2,6 Mánuður 3 : HAQ-DI	Mánuður 3 : ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(ESR)<2,6	Mánuður 6: mTSS ACR70	Mánuður 6: ACR50
Tími sem skylt var að færa þá sem fengu lyfleysu yfir á meðferð með tofacitinibi 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag	Mánuður 3	Mánuður 6 (þeir sem fengu lyfleysu og voru með <20% fækkun bólginnar og aumur liða voru færðir yfir á tofacitinib í mánuði 3)			Mánuður 3	Á ekki við	Á ekki við

^a. ≤3 vikulegir skammtar (höfðu ekki áður fengið MTX).

^b. Malaríulýf voru leyfð.

^c. Sameiginlegir aðalendapunktur voru sem hér segir: meðalbreyting frá upphafi á mTSS; hlutfall þátttakenda sem náðu ACR20 eða ACR70 svörun; meðalbreyting frá upphafi á HAQ-DI; hlutfall þátttakenda sem náðu DAS28-4(ESR) <2,6 (sjúkdómshlé).

mTSS=aðlagður Sharp heildarmælikvarði (modified Total Sharp Score), ACR20(70)=American College of Rheumatology ≥20% (≥70%) framfarir, DAS28=mælikvarði sjúkdómsvirkni (Disease Activity Score) 28 liðir, ESR=blóðsökk, HAQ-DI=mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD=sjúkdómstemprandi gigtarlyf (disease-modifying antirheumatic drug), IR=ófullnægjandi svörun (inadequate responder), csDMARD=hefðbundið, samtengt sjúkdómstemprandi gigtarlyf (conventional synthetic DMARD), TNFi=TNF hemill (tumour necrosis factor inhibitor), ADA=adalimumab, MTX=metótrexat

Klínísk svörun

ACR-svörun

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með tofacitinibi sem náði ACR20, ACR50 og ACR70 svörun í rannsóknunum ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start og ORAL Strategy kemur fram í töflu 10. Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu meðferð með annaðhvort 5 mg eða 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag með tölfræðilega marktækt betra ACR20, ACR50 og ACR70 svörunarhlutfall í mánuði 3 og mánuði 6 en sjúklingar sem fengu lyfleysu (og sjúklingar sem fengu MTX í ORAL Start rannsókninni).

Meðan á ORAL Strategy rannsókninni stóð var svörun við tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX tölulega svipuð samanborið við adalimumab 40 mg + MTX og í báðum tilvikum hærri en með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Meðferðaráhrif voru sambærileg hjá sjúklingum óháð stöðu gigtarþáttar, aldri, kyni, kynþætti eða sjúkdómsstöðu. Tími þar til áhrifin komu í ljós var stuttur (allt niður í viku 2 í rannsóknum ORAL

Solo, ORAL Sync og ORAL Step) og svörunin hélt áfram að aukast eftir því sem leið á meðferðina. Líkt og með ACR heildarsvörun hjá sjúklingum sem fengu 5 mg eða 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag, voru bötnuðu allir þættir ACR svörunar frá upphafi meðferðarinnar, þar með talið: fjöldi aumra og bólginna liða; heildarmat sjúklings og læknis; mælikvarði á fötlun; mat á verkjum og CRP, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt MTX eða öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknunum.

Tafla 10: Hlutfall (%) sjúklinga með ACR svörun

ORAL Solo: ófullnægjandi svörun við DMARD					
Endapunktur	Tími	Lyfleysa N=122	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag einflyjameðferð N=241		Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag einflyjameðferð N=243
ACR20	Mánuður 3	26	60***		65***
	Mánuður 6	Á ekki við	69		71
ACR50	Mánuður 3	12	31***		37***
	Mánuður 6	Á ekki við	42		47
ACR70	Mánuður 3	6	15*		20***
	Mánuður 6	Á ekki við	22		29
ORAL Sync: ófullnægjandi svörun við DMARD					
Endapunktur	Tími	Lyfleysa + DMARD(s) N=158	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + DMARD(s) N=312		Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + DMARD(s) N=315
ACR20	Mánuður 3	27	56***		63***
	Mánuður 6	31	53***		57***
	Mánuður 12	Á ekki við	51		56
ACR50	Mánuður 3	9	27***		33***
	Mánuður 6	13	34***		36***
	Mánuður 12	Á ekki við	33		42
ACR70	Mánuður 3	2	8**		14***
	Mánuður 6	3	13***		16***
	Mánuður 12	Á ekki við	19		25
ORAL Standard: ófullnægjandi svörun við MTX					
Endapunktur	Tími	Lyfleysa	Tofacitinib tvisvar á dag + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ACR20		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
	Mánuður 3	26	59***	57***	56***
	Mánuður 6	28	51***	51***	46**
	Mánuður 12	Á ekki við	48	49	48
ACR50	Mánuður 3	7	33***	27***	24***
	Mánuður 6	12	36***	34***	27**
	Mánuður 12	Á ekki við	36	36	33
ACR70	Mánuður 3	2	12**	15***	9*
	Mánuður 6	2	19***	21***	9*
	Mánuður 12	Á ekki við	22	23	17
ORAL Scan: ófullnægjandi svörun við MTX					
Endapunktur	Tími	Lyfleysa + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX N=316		Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX N=309
ACR20	Mánuður 3	27	55***		66***
	Mánuður 6	25	50***		62***
	Mánuður 12	Á ekki við	47		55

	Mánuður 24	Á ekki við	40	50
ACR50	Mánuður 3	8	28***	36***
	Mánuður 6	8	32***	44***
	Mánuður 12	Á ekki við	32	39
	Mánuður 24	Á ekki við	28	40
ACR70	Mánuður 3	3	10**	17***
	Mánuður 6	1	14***	22***
	Mánuður 12	Á ekki við	18	27
	Mánuður 24	Á ekki við	17	26
ORAL Step: ófullnægjandi svörun við TNF hemli				
Endapunktur	Tími	Lyfleysa + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX N=134
ACR20	Mánuður 3	24	41*	48***
	Mánuður 6	Á ekki við	51	54
ACR50	Mánuður 3	8	26***	28***
	Mánuður 6	Á ekki við	37	30
ACR70	Mánuður 3	2	14***	10*
	Mánuður 6	Á ekki við	16	16
ORAL Start: höfðu ekki áður fengið MTX				
Endapunktur	Tími	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag einlyfjameðferð N=370	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag einlyfjameðferð N=394
ACR20	Mánuður 3	52	69***	77***
	Mánuður 6	51	71***	75***
	Mánuður 12	51	67**	71***
	Mánuður 24	42	63***	64***
ACR50	Mánuður 3	20	40***	49***
	Mánuður 6	27	46***	56***
	Mánuður 12	33	49**	55***
	Mánuður 24	28	48***	49***
ACR70	Mánuður 3	5	20***	26***
	Mánuður 6	12	25***	37***
	Mánuður 12	15	28**	38***
	Mánuður 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: ófullnægjandi svörun við MTX				
Endapunktur	Tími	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N=384	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Mánuður 3	62,50	70,48†	69,17
	Mánuður 6	62,84	73,14†	70,98
	Mánuður 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Mánuður 3	31,51	40,96†	37,31
	Mánuður 6	38,28	46,01†	43,78
	Mánuður 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Mánuður 3	13,54	19,41†	14,51
	Mánuður 6	18,23	25,00†	20,73
	Mánuður 12	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

***p<0,0001 borið saman við lyfleysu (borið saman við MTX í ORAL Start rannsókninni)

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX borið saman við tofacitinib 5 mg fyrir ORAL Strategy (eðlileg p-gildi án

aðlögunar vegna fjölþátta samanburðar)

QOW=aðra hverja viku, N=fjöldi greindra, ACR20/50/70= American College of Rheumatology ≥ 20 , 50, 70% framfarir, MTX=metótrexat.

DAS28-4(ESR) svörun

Sjúklingar í 3. stigs rannsóknum voru með meðal sjúkdómsvirkniskor (DAS28-4[ESR]) 6,1-6,7 í upphafi. Marktækt meiri lækkun DAS28-4(ESR) frá upphafsgildi (meðalframfarir), um 1,8-2,0 og 1,9-2,2, kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5 mg og 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag, í þessari röð, en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,7-1,1) í mánuði 3. Hlutfall sjúklinga sem náðu klínisku sjúkdómshléi samkvæmt DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) í ORAL Step, ORAL Sync og ORAL Standard rannsóknunum er sýnt í töflu 11.

Tafla 11: Fjöldi (%) einstaklinga sem náðu DAS28-4(ESR) < 2,6 sjúkdómshléi eftir 3 og 6 mánuði

	Tími	N	%
ORAL Step: ófullnægjandi svörun við TNF hemli			
Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX	Mánuður 3	133	6
Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX	Mánuður 3	134	8*
Lyfleysa + MTX	Mánuður 3	132	2
ORAL Sync: ófullnægjandi svörun við DMARD			
Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Mánuður 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag	Mánuður 6	315	11***
Lyfleysa	Mánuður 6	158	3
ORAL Standard: ófullnægjandi svörun við MTX			
Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX	Mánuður 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX	Mánuður 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Mánuður 6	199	6*
Lyfleysa + MTX	Mánuður 6	105	1

* $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$ borið saman við lyfleysu, SC=undir húð, QOW=aðra hverja viku, N=fjöldi greindra, DAS28=mælikvarði sjúkdómsvirkni (Disease Activity Score) 28 liðir, ESR=blóðsökk.

Svörun með geislagreiningu

Í ORAL Scan og ORAL Start rannsóknunum var bæling framvindu liðskemmda metin með röntgenmyndatöku og tjáð sem meðalbreyting frá upphafi á mTSS og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og liðbilsminnkun í mánuði 6 og 12.

Í ORAL Scan rannsókninni olli tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ásamt MTX marktækt meiri hömlun á framvindu liðskemmda en lyfleysa ásamt MTX í mánuði 6 og 12. Þegar tofacitinib var gefið í skammtinum 5 mg tvisvar á dag ásamt MTX sýndi það svipuð áhrif á meðalframvindu liðskemmda (ekki tölfræðilega marktækt). Greining á úrátu og liðbilsminnkun var í samræmi við heildarniðurstöður.

Í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt MTX var engin framvinda liðskemmda við geislagreiningu (breyting á mTSS $\leq 0,5$) hjá 78% sjúklinga í mánuði 6 samanborið við 89% og 87% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 eða 10 mg tvisvar á dag (ásamt MTX), í þessari röð (árangur í báðum þeim hópnum var marktækt betri en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt MTX).

Í ORAL Start rannsókninni olli tofacitinib einlyfjameðferð marktækt betri hömlun á framvindu liðskemmda en MTX í mánuði 6 og 12 eins og fram kemur í töflu 12, sem hélst einnig í mánuði 24. Greining á úrátu og liðbilsminnkun var í samræmi við heildarniðurstöður.

Í hópnum sem fékk MTX var enginn framvinda liðskemmda við geislagreiningu hjá 70% sjúklinga í mánuði 6 samanborið við 83% og 90% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 eða 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð. Árangur í báðum þeim hópnum var marktækt betri en hjá þeim sem fengu MTX.

Tafla 12: Breytingar skv. geislagreiningu í mánuði 6 og 12

	ORAL Scan: ófullnægjandi svörun við MTX				
	Lyfleysa + MTX N=139 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX N=277 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX Meðalmunur miðað við lyfleysu^b (CI)	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX N=290 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX Meðalmunur miðað við lyfleysu^b (CI)
mTSS ^c					
Upphaf	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mánuður 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)
Mánuður 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: höfðu ekki áður fengið MTX				
	MTX N=168 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N=344 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag Meðalmunur miðað við MTX^d (CI)	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag N=368 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag Meðalmunur miðað við MTX^d (CI)
mTSS ^c					
Upphaf	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mánuður 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)
Mánuður 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)

^a SD = staðalfrávik^b Mismunur milli meðaltala minnstu fervika (least squares means), tofacitinib mínus lyfleysa (95% CI = 95% öryggismörk)^c Gögn fyrir mánuð 6 og mánuð 12 eru meðalbreyting frá upphafsgildi^d Mismunur milli meðaltala minnstu fervika (least squares means), tofacitinib mínus MTX (95% CI = 95% öryggismörk)*Svörun líkamlegrar virkni og heilsutengdar niðurstöður*

Sýnt var fram á framfarir í líkamlegri virkni með tofacitinibi, einu sér eða ásamt MTX, mælt með HAQ-DI. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 eða 10 mg tvisvar á dag sýndu marktækt meiri framfarir frá upphafi í líkamlegri virkni en þeir sem fengu lyfleysu í mánuði 3 (rannsóknir ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Step) og mánuði 6 (rannsóknir ORAL Sync og ORAL Standard). Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 eða 10 mg tvisvar á dag sýndu marktækt meiri framfarir í líkamlegri virkni en þeir sem fengu lyfleysu strax í viku 2 í ORAL Solo og ORAL Sync rannsóknunum. Breytingar á HAQ-DI frá upphafi í ORAL Standard, ORAL Step og ORAL Sync eru sýndar í töflu 13.

Tafla 13: LS meðalbreyting á HAQ-DI frá upphafi eftir 3 mánuði

Lyfleysa + MTX	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: ófullnægjandi svörun við MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: ófullnægjandi svörun við TNF hemli			
N=118	N=117	N=125	Á ekki við
-0,18	-0,43***	-0,46***	Á ekki við
Lyfleysa + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + DMARD(s)	
ORAL Sync: ófullnægjandi svörun við DMARD			
N=147	N=292	N=292	Á ekki við
-0,21	-0,46***	-0,56***	Á ekki við

*** $p < 0.0001$, tofacitinib borið saman við lyfleysu + MTX, LS = minnstu ferveik (least squares), N = fjöldi sjúklinga, QOW = aðra hverja viku, HAQ-DI = Mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

Heilsutengd lífsgæði voru metin með Short Form Health Survey (SF-36) spurningalistanum.

Sjúklingar sem fengu annaðhvort 5 eða 10 mg tofacitinib tvisvar á dag fundu fyrir marktækt meiri framförum frá upphafi en þeir sem fengu lyfleysu á öllum 8 sviðum og samkvæmt niðurstöðum fyrir líkamlega þætti (Physical Component Summary) og andlega þætti (Mental Component Summary) í mánuði 3 í ORAL Solo, ORAL Scan og ORAL Step rannsóknunum. Í ORAL Scan rannsókninni, var meðalframförum samkvæmt SF-36 viðhaldið í 12 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Framfarir varðandi þreytu voru metnar með FACIT-F mælikvarðanum á þreytu hjá fólki í meðferð við langvinnnum sjúkdómum (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) í mánuði 3 í öllum rannsóknum. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 eða 10 mg tvisvar á dag sýndu marktækt meiri framfarir frá upphafi varðandi þreytu en þeir sem fengu lyfleysu í öllum 5 rannsóknum. Í ORAL Standard og ORAL Scan rannsókninni, var meðalframförum samkvæmt FACIT-F viðhaldið í 12 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Framfarir varðandi svefn voru metnar með samantekt á kvörðum I og II (Index I and II summary scales) MOS-Sleep mælikvarðans á svefnvandamál (Medical Outcomes Study Sleep) í mánuði 3 í öllum rannsóknum. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 eða 10 mg tvisvar á dag sýndu marktækt meiri framfarir frá upphafi á báðum kvörðunum en þeir sem fengu lyfleysu í ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Scan rannsóknunum. Í ORAL Standard og ORAL Scan rannsókninni, var meðalframförum samkvæmt báðum mælikvörðunum viðhaldið í 12 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Ending klínískrar svörunar

Ending verkunar var metin með ACR20, ACR50, ACR70 svörunarhlutfalli í rannsóknum á endingu í allt að tvö ár. Breytingar á meðalgildi HAQ-DI og DAS28-4(ESR) héldust í báðum meðferðarhópum sem fengu tofacitinib til loka rannsókna.

Vísbendingar um viðvarandi verkun með tofacitinib meðferð í allt að 5 ár eru einnig fengnar út frá gögnum í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, svo og í fullbúnum opnum langtíma eftirfylgnirannsóknum í allt að 8 ár.

Langtíma samanburðarupplýsingar um öryggi

ORAL Surveillance rannsóknin (A3921133) var umfangsmikil (N=4.362), slembiröðuð rannsókn á öryggi lyfsins eftir markaðssetningu, með samanburði við virkt lyf, hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með minnst einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdómum skilgreindir sem: núverandi reykingar, greindur háþrýstingur, sykursýki, fjölskyldusaga um ótímabæran kransæðasjúkdóm, saga um kransæðasjúkdóm, m.a. saga um enduræðun, kransæðahjáveituaðgerð, hjartadrep, hjartastopp, óstöðuga hjartaöng, brátt kransæðaheilkenni og sjúkdómar utan liðamóta sem tengjast iktsýki, s.s. hnúðar, Sjögren's heilkenni, blóðleysi vegna bólgusvörunar, einkenni í lungum). Meirihluti (meira en 90%) sjúklinga sem fengu tofacitinib sem reyktu eða höfðu áður reykt höfðu gert það í meira en 10 ár og miðgildi var 35,0 og 39,0 reykingaár, talið upp í sömu röð. Skilyrði við inntöku í rannsóknina var að sjúklingar fengju jafnan skammt af metótrexati; aðlögun skammta var leyfileg meðan á rannsókn stóð.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða TNF-hemil (TNF-hemill var annaðhvort etanercept 50 mg einu sinni í viku eða adalimumab 40 mg aðra hverja viku) í hlutfallinu 1:1:1, í opinni rannsókn. Sameiginlegir aðalendapunktur voru metin tilvik illkynja sjúkdóma fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli (NMSC) og metin alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE); uppsöfnuð tíðni og tölfræðilegt mat á endapunktum voru blinduð. Styrkur rannsóknarinnar byggðist á fjölda tilvika (event-powered) og krafðist þess að a.m.k. 1.500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár. Rannsóknarmeðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag var stöðvuð og sjúklingar sem fengu hana skiptu yfir í 5 mg tvisvar á dag vegna skammtaháðra ummerkja um segarek í bláæðum. Fyrir sjúklinga í meðferðararminum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, voru gögnin sem safnað var fyrir og eftir skammtabreytinguna, greind í upphaflegu slembiröðuð meðferðarhópunum.

Rannsóknin uppfyllti ekki viðmiðið um að vera ekki lakara (non-inferiority criterion) fyrir aðalsamanburð sameinaðra tofacitinib skammta miðað við TNF-hemil þar sem efri mörk 95% öryggisbils áhættuhlutfallsins (HR) var umfram fyrirfram skilgreinda viðmiðið um að vera ekki lakara sem var 1,8 fyrir metin (adjudicated) alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE) og metinn illkynja sjúkdóm fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli.

Niðurstöður metinna alvarlegra hjarta- og æðaatvika (MACE), metinna illkynja sjúkdóma fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli (NMSC) og valinna annarra atvika eru sýndar hér fyrir neðan.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (meðtalið hjartadrep) og segarek í bláæðum

Hjartadrep, sem leiddi ekki til dauða, sást oftast hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil. Fram kom skammtaháð aukning segareks í bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 14: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall alvarlegra hjarta- og æðaatvika, hjartadreps og segareks í bláæðum

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ^a	Sameinað tofacitinib ^b	TNF hemill (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) vs TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Banvænt hjartadrep^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Hjartadrep sem leiddi ekki til dauða^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% CI) vs TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE^d				

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag^a	Sameinað tofacitinib^b	TNF hemill (TNFi)
IR (95% CI) per 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) per 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT^d				
IR (95% CI) per 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^b Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

^c Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 60 daga frá því meðferð var hætt.

^d Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því meðferð var hætt.

Skammstafanir: MACE = alvarleg hjarta- og æðaatvik, VTE = segarek í bláæðum, PE = lungnarek, DVT = segamyndun í djúplægum bláæðum, TNF = æxlisdrepsþáttur, IR = nýgengishlutfall, HR = áhættuhlutfall, CI = öryggisbil, PY = sjúklingaár, Inf = óendanleiki

Borin voru kennsl á eftirfarandi þætti sem gáfu forspárgildi fyrir þróun hjartadreps (banvæns og hjartadreps sem leiddi ekki til dauða) með notkun Cox líkans með mörgum breytistærðum ásamt úrdregnu vali (backward selection): aldur $\geq$ 65 ár, karlkyns, núverandi reykingar eða fyrri saga um reykingar, saga um sykursýki, og saga um kransæðasjúkdóm (sem felur í sér hjartadrep, kransæðasjúkdóm, áreynsluhjartaöng (stable angina) og aðgerðir á kransslagæðum) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Illkynja sjúkdómar

Illkynja sjúkdómar, fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, sérstaklega lungnakrabbamein, eitilfrumuæxli og aukning húðkrabbameina annarra en sortuæxla, sáust oftast hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil.

Tafla 15: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall illkynja sjúkdóma^a

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag^b	Sameinað tofacitinib^c	TNF hemill (TNFi)
Illkynja sjúkdómar fyrir utan NMSC				
IR (95% CI) per 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) vs TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Lungnakrabbamein				
IR (95% CI) per 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) vs TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Eitilfrumuæxli				
IR (95% CI) per 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) vs TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) per 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Fyrir illkynja sjúkdóma fyrri utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eitilfrumuæxli, byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða eftir að meðferð var hætt allt til enda rannsóknarinnar. Fyrir húðkrabbamein önnur en sortuæxli, byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því að meðferð var hætt.

^b Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^c Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

Borin voru kennsl á eftirfarandi þætti sem gáfu forspárgildi fyrir þróun illkynja sjúkdóms fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli með notkun Cox líkans með mörgum breytistærðum ásamt úrdregnu vali (backward selection): aldur ≥ 65 ár og núverandi reykingar eða fyrri saga um reykingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Dánartíðni

Aukin dánartíðni sást hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi, samanborið við TNF-hemla. Dauðsföll urðu aðallega vegna hjarta- og æðaatvika, sýkinga og illkynja sjúkdóma.

Tafla 16: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall dánartíðni^a

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ^b	Sameinað tofacitinib ^c	TNF hemill (TNFi)
Dánartíðni (allar orsakir)				
IR (95% CI) per 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Banvænar sýkingar				
IR (95% CI) per 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Banvæn hjarta- og æðaatvik				
IR (95% CI) per 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Banvænir illkynja sjúkdómar				
IR (95% CI) per 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því meðferð var hætt.

^b Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^c Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

Skammstafanir: TNF = æxlisdrepsþáttur, IR = nýgengishlutfall, HR = áhættuhlutfall, CI = öryggisbil, PY = sjúklingaár, Inf = óendanleiki

Sóragigt

Verkun og öryggi tofacitinib filmuhúðaðra taflna var metið í 2 slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarránsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóragigt (≥ 3 bólgur og ≥ 3 aumir liðir). Sjúklingarnir þurftu að vera með virkan skellupsoriasis við skimun. Í báðum ránsóknum voru aðalendapunkturarnir ACR20 svörunartíðni og HAQ-DI breyting frá upphafi í mánuði 3.

Í rannsókn PsA-I (OPAL BROADEN) voru 422 sjúklingar metnir sem höfðu áður ekki svarað nægilega vel (vegna skorts á verkun eða ópols) csDMARD lyfi (MTX hjá 92,7% sjúklinga); 32,7% sjúklinga höfðu áður ekki svarað nægilega vel > 1 csDMARD lyfi eða 1 csDMARD lyfi og marksæknu samtengdu DMARD lyfi (tsDMARD). Í OPAL BROADEN rannsókn var fyrri meðferð með TNF hemli ekki leyfð. Allir sjúklingar þurftu að fá 1 csDMARD samhliða; 83,9% sjúklinga fengu samhliða meðferð með MTX, 9,5% sjúklinga fengu samhliða meðferð með sulfasalazín og 5,7% sjúklinga fengu samhliða meðferð með leflúnómiði. Miðgildi tímalengdar sóragigtar var 3,8 ár. Við upphafsgildi voru 79,9% sjúklinga með festumein og 56,2% sjúklinga með fingur- og/eða táarbólgu. Sjúklingar sem voru slembivaldir til að fá tofacitinib fengu 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í 12 mánuði. Sjúklingar sem voru slembivaldir til að fá lyfleysu var skipt með blinduðum hætti í mánuði 3 til að fá annaðhvort tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og fá meðferð fram í mánuð 12. Sjúklingar sem voru slembivaldir til að fá adalimumab (virkur samanburðarhópur) fengu 40 mg undir húð á 2 vikna fresti í 12 mánuði.

Í rannsókn PsA-II (OPAL BEYOND) voru metnir 394 sjúklingar sem höfðu hætt að taka TNF hemil vegna skorts á verkun eða óþols; 36,0% höfðu áður ekki svarað nægilega vel > 1 líffræðilegu DMARD lyfi. Allir sjúklingar þurftu að fá 1 csDMARD samhliða; 71,6% sjúklinga fengu samhliða meðferð með MTX, 15,7% sjúklinga fengu samhliða meðferð með súlfasalazín og 8,6% sjúklinga fengu samhliða meðferð með leflúnómíði. Miðgildi tímalengdar sórágigtar var 7,5 ár. Við upphafsgildi voru 80,7% sjúklinga með festumein og 49,2% sjúklinga með fingur- og/eða táarbólgu. Sjúklingar sem voru slembivaldir til að fá tofacitinib fengu 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í 6 mánuði. Sjúklingum sem voru slembivaldir til að fá lyfleysu var skipt með blinduðum hætti í mánuði 3 til að fá annaðhvort tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og fá meðferð fram í mánuð 6.

Teikn og einkenni

Meðferð með tofacitinibi olli marktækum framförum sumra teikna og einkenna sórágigtar, metið með ACR20 svörunarviðmiði samanborið við lyfleysu í mánuði 3. Niðurstöður verkunar fyrir mikilvæga endapunkta sem metnir voru eru sýndar í töflu 17.

Tafla 17: Hlutfall (%) sjúklinga með sórágigt sem náðu klínískri svörun og meðalbreytingu frá upphafi í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum

	Hefðbundið, samtengt DMARD ófullnægjandi svörun ^a (sem ekki höfðu áður fengið TNFi)			TNFi ófullnægjandi svörun ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Meðferðar -hópur	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Adalimumab 40 mg s.c. á 2 vikna fresti	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Mánuður 3	33%	50% ^{d,*}	52%	24%	50% ^{d,***}
Mánuður 6	Á ekki við	59%	64%	Á ekki	60%
Mánuður 1 2	Á ekki við	68%	60%	við -	-
ACR50					
Mánuður 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Mánuður 6	Á ekki við	38%	42%	Á ekki	38%
Mánuður 1 2	Á ekki við	45%	41%	við -	-
ACR70					
Mánuður 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
Mánuður 6	Á ekki við	18%	30%	Á ekki	21%
Mánuður 1 2	Á ekki við	23%	29%	við -	-
ΔLEI ^f					
Mánuður 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Mánuður 6	Á ekki við	-1,3	-1,3	Á ekki	-1,5
Mánuður 1 2	Á ekki við	-1,7	-1,6	við -	-
ΔDSS ^f					
Mánuður 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Mánuður 6	Á ekki við	-5,2	-5,4	Á ekki	-6,0
Mánuður 1 2	Á ekki við	-7,4	-6,1	við -	-
PASI75 ^g					
Mánuður 3	15%	43% ^{d,**}	39% ^{**}	14%	21%
Mánuður 6	Á ekki við	*	55%	Á ekki	34%
	Á ekki við	46%	56%	við	-

	Hefðbundið, samtengt DMARD ófullnægjandi svörun^a (sem ekki höfðu áður fengið TNFi)			TNFi ófullnægjandi svörun^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND^c	
Meðferðar -hópur	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Adalimumab 40 mg s.c. á 2 vikna fresti	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag
Mánuður 1 2		56%		-	

* Lágmarks $p \leq 0,05$; ** lágmarks $p < 0,001$; *** lágmarks $p < 0,0001$ fyrir virka meðferð á móti lyfleysu í mánuði 3.

Skammstafanir: BSA=líkamsyfirborð; Δ LEI=breyting frá upphafi skv. mælikvarða Leeds fyrir festumein (Leeds Enthesitis Index); Δ DSS=breyting frá upphafi skv. mælikvarða á alvarleika fingra- og/eda tárbólgu (Dactylitis Severity Score); ACR20/50/70= viðmið American College of Rheumatology $\geq 20\%$, 50% , 70% framfarir; csDMARD=hefðbundið, samtengt sjúkdómstemplandi gigtarlyf; N=fjöldi sjúklinga sem voru slembivaldir og fengu meðferð; Á ekki við=á ekki við þar sem upplýsingar um meðferð með lyfleysu liggja ekki fyrir eftir mánuð 3 vegna þess að skipt var úr lyfleysu í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag; s.c.=undir húð; TNFi=TNF hemill (tumour necrosis factor inhibitor); PASI=mælikvarði á psoriasis svæði og alvarleika (Psoriasis Area and Severity index); PASI75= $\geq 75\%$ framfarir skv. PASI.

^a Ófullnægjandi svörun við minnst 1 csDMARD vegna skorts á verkun og/eda óþols.

^b Ófullnægjandi svörun við minnst 1 TNFi vegna skorts á verkun og/eda óþols.

^c OPAL BEYOND rannsóknin varði í 6 mánuði.

^d Náðu tölfraðilegri marktækni almennt með $p \leq 0,05$ skv. fyrirfram skilgreindu þrepaprófi (step-down testing procedure).

^e Náðu tölfraðilegri marktækni innan ACR hópsins (ACR50 og ACR70) með $p \leq 0,05$ skv. fyrirfram skilgreindu þrepaprófi.

^f Fyrir sjúklinga með einkunn við upphafsgildi > 0 .

^g Fyrir sjúklinga með upphafsgildi BSA $\geq 3\%$ og PASI > 0 .

Bæði sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið TNF hemil eða svöruðu ekki nægilega vel TNF hemli sem fengu meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag voru með marktækt hærri ACR20 svörunartíðni samanborið við þá sem fengu lyfleysu í mánuði 3. Skoðun á aldri, kyni, kynþætti, sjúkdómsstöðu við upphafsgildi og undirflokk sýndi engan mun á svörun við tofacitinibi. Fjöldi sjúklinga með skemmandi liðbólgu eða í ásgind var of lítill til að hægt væri að meta þá marktækt. Tölfraðilega marktæk ACR20 svörunartíðni sást með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag í báðum rannsóknunum strax í viku 2 (fyrsta mat eftir upphafsgildi) samanborið við lyfleysu.

Í OPAL BROADEN rannsókninni náðist lágmarks sjúkdómsvirkni (Minimal Disease Activity (MDA)) hjá 26,2%, 25,5% og 6,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag, adalimumabi og lyfleysu, í sömu röð (munur á meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag og lyfleysu var 19,5% [95% CI: 9,9; 29,1]) í mánuði 3. Í OPAL BEYOND rannsókninni náðist MDA hjá 22,9% sjúklinga sem fengu meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag og 14,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu, hins vegar náðu þeir sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag ekki lágmarks tölfraðilegri marktækni (meðferðarmunur frá lyfleysu var 8,4% [95% CI: -1,0; 17,8] í mánuði 3).

Svörun með röntgengreiningu

Í OPAL BROADEN rannsókninni var framvinda liðskemmda metin með röntgenmyndatöku með van der Heijde aðlöguðum Sharp heildarmælikvarða (mTSS) og hlutfall sjúklinga með framvindu skv. röntgengreiningu (hækkun mTSS frá upphafsgildi meiri en 0,5) metin í mánuði 12. Í mánuði 12 voru 96% sjúklinga sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og 98% sjúklinga sem fengu adalimumab 40 mg undir húð á 2 vikna fresti ekki með framvindu skv. röntgengreiningu (hækkun mTSS frá upphafsgildi minni eða jafnt og 0,5).

Líkamleg virkni og heilsutengd lífsgæði

Framfarir í líkamlegri virkni voru mældar með HAQ-DI. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag sýndu meiri framfarir ($p \leq 0,05$) frá upphafi í líkamlegri virkni samanborið við þá sem fengu lyfleysu í mánuði 3 (sjá töflu 18).

Tafla 18: Breytingar frá upphafi með HAQ-DI í rannsóknum OPAL BROADEN og OPAL BEYOND á sóragigt

	Breyting milli meðaltala minnstu fervika frá upphafi með HAQ-DI				
	Hefðbundið, samtengt DMARD ófullnægjandi svörun ^a (sem ekki höfðu áður fengið TNFi)			TNFi ófullnægjandi svörun ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Meðferðar- hópur	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Adalimumab 40 mg s.c. á 2 vikna fresti	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag
N	104	107	106	131	129
Mánuður 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Mánuður 6	Á ekki við	-0,45	-0,43	Á ekki við	-0,44
Mánuður 12	Á ekki við	-0,54	-0,45	Á ekki við	Á ekki við

* Lágmarks $p \leq 0,05$; ** lágmarks $p < 0,0001$ fyrir virka meðferð á móti lyfleysu í mánuði 3.

Skammstafanir: DMARD=sjúkdómstemplandi gigtarlyf; HAQ-DI=mælikvarði á heilsufar og fötlun ; N=heildarfjöldi sjúklinga í tölfræðigreiningunni; SC =undir húð; TNFi=TNF hemill (tumour necrosis factor inhibitor).

^a Ófullnægjandi svörun við minnst 1 hefðbundnu, samtengdu DMARD (csDMARD) vegna skorts á verkun og/eða óþols.

^b Ófullnægjandi svörun við minnst einum TNF hemli (TNFi) vegna skorts á verkun og/eða óþols.

^c Náðu tölfræðilegri marktækni almennt með $p \leq 0,05$ skv. fyrirfram skilgreindu þrepaprófi.

Svörunartíðni skv. HAQ-DI (svörun skilgreind sem lækun frá upphafi um $\geq 0,35$) í mánuði 3 í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum var 53% og 50%, í þessari röð, hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, 31% og 28%, í þessari röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 53% hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 40 mg undir húð einu sinni á 2 vikna fresti (aðeins OPAL BROADEN).

Heilsutengd lífsgæði voru metin með SF-36v2, þreyta var metin með FACIT-F. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag sýndu meiri framfarir frá upphafi samanborið við þá sem fengu lyfleysu skv. niðurstöðum SF-36v2 fyrir líkamlega virkni, skv. niðurstöðum SF-36v2 fyrir líkamlega þætti (Physical Component Summary) og skv. FACIT-F niðurstöðum í mánuði 3 í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum (lágmarks $p \leq 0,05$). Framfarir frá upphafi skv. SF-36v2 og FACIT-F héldust til og með mánuði 6 (OPAL BROADEN og OPAL BEYOND) og mánuði 12 (OPAL BROADEN).

Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag sýndu meiri framfarir í gigtarverkjum (mælt á 0-100 sjónrænum mælikvarða (visual analogue scale (VAS)) frá upphafi í viku 2 (fyrsta mat eftir upphafsgildi) til og með mánuði 3 samanborið við þá sem fengu lyfleysu í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum (lágmarks $p \leq 0,05$).

Hryggigt

Klíníská þróunaráætlunin til að meta verkun og öryggi tofacitinibs fól meðal annars í sér eina samanburðarrannsókn með lyfleysu til staðfestingar (rannsókn AS-I). Rannsókn AS-I var slembiröðuð, tvíblind klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu á 48 vikna meðferð hjá 269 fullorðnum sjúklingum með ófullnægjandi svörun (ófullnægjandi klínísk svörun eða óþol) við að minnsta kosti 2 bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID). Sjúklingum var slembiraðað og fengu blindaða meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða lyfleysu í 16 vikur og var svo skipt til að fá tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í 32 vikur til viðbótar. Sjúklingar voru með virkan sjúkdóm samkvæmt bæði Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) mælikvarða og stigi 4 eða hærri fyrir bakverk (spurning 2 í BASDAI) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfi, barksterum eða sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (DMARD).

U.þ.b. 7% og 21% sjúklinga fengu samtímis meðferð með metótrexati eða súlfasalazíni, í sömu röð, frá upphafi til viku 16. Sjúklingum var heimilt að fá stöðugan lágan skammt af barksterum til inntöku (8,6% fengu) og/eða bólgueyðandi gigtarlyf (81,8% fengu) frá upphafi til viku 48. Tuttugu og tvö prósent sjúklinga voru með ófullnægjandi svörun við einum eða tveimur TNF-hemlum. Aðalendapunkturinn var að áætla hlutfall sjúklinga sem náði ASAS20 svörun í viku 16.

Klínísk svörun

Sjúklingar sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag náðu meiri framförum í ASAS20 og ASAS40 svörun samanborið við lyfleysu í viku 16 (tafla 19). Svörun var viðhaldið frá viku 16 til og með viku 48 hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Tafla 19: ASAS20 og ASAS40 svörun í viku 16, rannsókn AS-I

	Lyfleysa (N=136)	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=133)	Munur miðað við lyfleysu (95% CI)
ASAS20 svörun*, %	29	56	27 (16; 38)**
ASAS40 svörun*, %	13	41	28 (18; 38)**

* leiðrétting af gerð I.

** p < 0,0001.

Sýnt var fram á verkun tofacitinibs hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (bDMARD) og sem voru með ófullnægjandi svörun við TNF-hemlum/höfðu áður fengið líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (bDMARD) (tafla 20).

Tafla 20. ASAS20 og ASAS40 svörun (%) eftir meðferðarsögu í viku 16, rannsókn AS-I

Fyrri meðferðarsaga	Endapunktur verkunar					
	ASAS20			ASAS40		
	Lyfleysa N	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N	Munur miðað við lyfleysu (95% CI)	Lyfleysa N	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N	Munur miðað við lyfleysu (95% CI)
Höfðu ekki áður fengið bDMARD	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
Ófullnægjandi svörun við TNF- hemlum eða höfðu áður fengið bDMARD	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

ASAS20 = framfarir frá grunnildi um $\geq 20\%$ og ≥ 1 eininga hækkun á a.m.k. 3 sviðum á kvarða frá 0 til 10 og engin versnun um $\geq 20\%$ og ≥ 1 einingu á þeim sviðum sem eftir eru; ASAS40 = framfarir frá grunnildi um $\geq 40\%$ og ≥ 2 einingar á a.m.k. 3 sviðum á kvarða frá 0 til 10 og alls engin versnun á þeim sviðum sem eftir eru; bDMARD = líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (biologic disease-modifying anti-rheumatic drug); CI = öryggisbil.

Framfarir í þáttum ASAS svörunar og aðrir mælikvarðar á sjúkdómsvirkni voru hærri hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag samanborið við þá sem fengu lyfleysu í viku 16 eins og sýnt er í töflu 21. Framförum var viðhaldið frá viku 16 til og með viku 48 hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Tafla 21: ASAS þættir og aðrir mælikvarðar sjúkdómsvirkni í viku 16, rannsókn AS-I

	<u>Lyfleysa</u> (N=136)		<u>Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag</u> (N=133)		<u>Munur miðað</u> <u>við lyfleysu</u> <u>(95% CI)</u>
	<u>Upphaf</u> <u>(meðaltal)</u>	<u>Vika 16</u> <u>(minnstu</u> <u>meðalfervik</u> <u>frá upphafi)</u>	<u>Upphaf</u> <u>(meðaltal)</u>	<u>Vika 16</u> <u>(minnstu</u> <u>meðalfervik</u> <u>frá upphafi)</u>	
ASAS þættir					
– Heildarmat sjúklings á sjúkdómsvirkni (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**
– Heildarverkur í mænu (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
– Bólga (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
BASDAI stig ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* leiðrétting af gerð I.

** p < 0,0001.

^a Á tölulegum einkunnakvarða þar sem 0 = ekki virkur eða enginn verkur, 10 = mjög virkur eða versti verkur.^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index á tölulegum einkunnakvarða þar sem 0 = auðvelt og 10 = ekki hægt.^c Bólga er meðaltal tveggja sjálfsmata á stíðleika í BASDAI mælikvarða sen sjúklingar tilkynna um sjálfir.^d Heildarstig á Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index mælikvarða.^e Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index mælikvarði.^f Mjög næmt C-virkt prótein (high sensitivity C-reactive protein).^g Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score með C-virku próteini.

Aðrar heilsufarstengdar niðurstöður

Sjúklingar sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag náðu meiri framförum frá upphafi á Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) spurningalistanum (-4,0 á móti -2,0) og heildareinkunn (6,5 á móti 3,1) á spurningalistanum Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í viku 16 (p < 0,001). Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag náðu meiri framförum frá upphafi á spurningalistanum um heilsutengd lífsgæði, Short Form health útg. 2 (SF-36v2), samkvæmt niðurstöðum fyrir líkamlega þætti (Physical Component Summary) samanborið við þá sem fengu lyfleysu í viku 16.

Sáraristilbólga

Verkun og þryggi tofacitinib filmuhúðaðra taflna til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka sáraristilbólgu (Mayo skor 6 til 12 með undirskor ristilspeglunar ≥ 2 og undirskor fyrir blæðing úr endaparmi ≥ 1) var metið í 3 fjölsetra, tvíblindum, slembiröðuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu: 2 samskonar rannsóknir á innleiðslumeðferð (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2) og svo 1 rannsókn á viðhaldsmeðferð (OCTAVE Sustain). Sjúklingar skráðir til þátttöku höfðu ekki svarað að minnsta kosti einni hefðbundinni meðferð, þ.m.t. með barksterum, ónæmismótandi lyfjum og/eða TNF hemli. Samtímis notkun stöðugra skammta af amínósalicýlat lyfjum og barksterum til inntöku (prednisón eða jafngildir daglegir skammtar allt að 25 mg) voru leyfðir með stigminnkandi skömmtum barkstera þar til notkun þeirra var hætt eins og til var ætlast a.m.k. 15 vikum áður en þáttaka í viðhaldsrannsókninni hófst. Tofacitinib var gefið í

einlyfjameðferð (þ.e. án samtímis notkunar líffræðilegra lyfja og ónæmisbælandi lyfja) við sáraristilbólgu.

Í töflu 22 koma fram frekari upplýsingar um hlutaðeigandi rannsóknarsnið og eiginleika rannsóknarþýða.

Tafla 22: 3. stigs klínískar rannsóknir með tofacitinibi 5 mg og 10 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum með sáraristilbólgu

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Meðferðarhópar (hlutfall slembiröðunar)	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag lyfleysa (4:1)	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag lyfleysa (4:1)	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag lyfleysa (1:1:1)
Fjöldi sjúklinga skráðir til þátttöku	598	541	593
Rannsóknartími	8 vikur	8 vikur	52 vikur
Aðalendapunktur fyrir verkun	Sjúkdómshlé	Sjúkdómshlé	Sjúkdómshlé
Lykil aukaendapunktur fyrir verkun	Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun	Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun	Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun Viðhald sjúkdómshlés án barkstera hjá sjúklingum með sjúkdómshlé við upphafleg gildi
Fyrri meðferðarbrestur með TNFi	51,3%	52,1%	44,7%
Fyrri meðferðarbrestur með barkstera	74,9%	71,3%	75,0%
Fyrri meðferðarbrestur með ónæmisbælandi lyfi	74,1%	69,5%	69,6%
Notkun barkstera við upphafleg gildi	45,5%	46,8%	50,3%

Skammstafanir: TNFi = TNF-hemill; UC = sáraristilbólga (ulcerative colitis).

Auk þess voru öryggi og verkun tofacitinibs metin í opinni langtíma framhaldsrannsókn (OCTAVE Open). Sjúklingar sem luku við aðra af rannsóknunum á innleiðslumeðferð (OCTAVE Induction 1 eða OCTAVE Induction 2) en sem náðu ekki klínískri svörun eða sjúklingar sem luku eða hættu þátttöku snemma vegna meðferðarbrests í rannsókninni á viðhaldsmeðferð (OCTAVE Sustain) komu til greina til að taka þátt í OCTAVE Open rannsókninni. Sjúklingar í OCTAVE Induction 1 eða OCTAVE Induction 2 sem náðu ekki klínískri svörun eftir 8 vikur í OCTAVE Open rannsókninni voru látnir hætta í OCTAVE Open. Einnig var þörf á stigminnkandi skömmtum barkstera við upphaf þátttöku í OCTAVE Open rannsókninni.

Upplýsingar um verkun innleiðslumeðferðar (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2)

Aðalendapunktur fyrir OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2 var hlutfall sjúklinga með sjúkdómshlé í viku 8 og lykil aukaendapunktur var hlutfall sjúklinga með bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun í viku 8. Sjúkdómshlé var skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé (heildar Mayo skor ≤ 2

með ekkert einstakt undirskor > 1) og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi. Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun var skilgreint sem undirskor holsjárskoðunar 0 eða 1.

Marktækt stærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag náðu sjúkdómshléi, bættu útliti slímhúðar við holsjárskoðun og klíniskri svörun í viku 8 samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknunum, eins og fram kemur í töflu 23.

Niðurstöður verkunar byggðar á holsjárskoðun á rannsóknarsetrum voru í samræmi við það sem sást í miðlægri holsjárskoðun.

Tafla 23: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunktum verkunar í viku 8 (OCTAVE induction rannsókn 1 og OCTAVE induction rannsókn 2)

	OCTAVE induction rannsókn 1			
	Miðlæg holsjárskoðun		Staðbundin holsjárskoðun	
Endapunktur	Lyfleysa	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag
	N=122	N=476	N=122	N=476
Sjúkdómshlé ^a	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun ^b	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Útlit slímhúðar við holsjárskoðun aftur eðlilegt ^c	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Klínísk svörun ^d	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
	OCTAVE induction rannsókn 2			
	Miðlæg holsjárskoðun		Staðbundin holsjárskoðun	
Endapunktur	Lyfleysa	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag
	N=112	N=429	N=112	N=429
Sjúkdómshlé ^a	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun ^b	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Útlit slímhúðar við holsjárskoðun aftur eðlilegt ^c	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Klínísk svörun ^d	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N=fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu.

- Aðalendapunktur: Sjúkdómshlé var skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé (Mayo skor ≤ 2 með ekkert einstakt undirskor > 1) og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- Lykil aukaendapunktur: Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0 (eðlilegt eða óvirkur sjúkdómur) eða 1 (roðapöt, minnkað æðamynstur).
- Útlit slímhúðar við holsjárskoðun aftur eðlilegt var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0.
- Klínísk svörun var skilgreind sem lækkun Mayo skors frá upphafi um ≥ 3 stig og ≥ 30% og meðfylgjandi lækkun undirskors fyrir blæðingu úr endaparmi um ≥ 1 stig eða að undirskor fyrir blæðingu úr endaparmi mældist 0 eða 1.

Í báðum undirhópum sjúklinga með eða án fyrri meðferðarbrests með TNF hemli, náði hærri hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag sjúkdómshléi og bættu útliti slímhúðar við holsjárskoðun í viku 8 samanborið við lyfleysu. Þessi meðferðarmunur var sá sami hjá báðum undirhópunum (tafla 24).

Tafla 24. Hlutfall sjúklinga sem uppfylla aðal- og lykil aukaendapunkta verkunar í viku 8 eftir undirhópum meðferðar með TNF hemli (OCTAVE induction rannsókn 1 og OCTAVE induction rannsókn 2, miðlæg holsjárskoðun)

OCTAVE induction rannsókn 1		
Endapunktur	Lyfleysa N=122	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag N=476
Sjúkdómshlé^a		
Með fyrri meðferðarrest með TNF hemli	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Án fyrri meðferðarrests með TNF hemli ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun^c		
Með fyrri meðferðarrests með TNF hemli	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Án fyrri meðferðarrests með TNF hemli ^b	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
OCTAVE induction rannsókn 2		
Endapunktur	Lyfleysa N=112	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag N=429
Sjúkdómshlé^a		
Með fyrri meðferðarrest með TNF hemli	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Án fyrri meðferðarrests með TNF hemli ^b	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun^c		
Með fyrri meðferðarrest með TNF hemli	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Án fyrri meðferðarrests með TNF hemli ^b	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

N=fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu.

- ^a. Sjúkdómshlé var skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé (Mayo skor ≤ 2 með ekkert einstakt undirskor > 1) og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- ^b. Þ.m.t. sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið TNF hemil
- ^c. Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0 (eðlilegt eða óvirkur sjúkdómur) eða 1 (roðapöt, minnkað æðamynstur).

Strax í viku 2, fyrstu áætlaðri heimsókn í rannsókninni og í hverri heimsókn eftir það, sást marktækur munur milli tofacitinibs 10 mg tvisvar á dag og lyfleysu að því er varðar breytingu frá upphafi í blæðingu frá endaparmi og tíðni hægða, svo og Mayo skor að hluta.

Viðhaldsmeðferð (OCTAVE Sustain)

Sjúklingum sem luku við 8 vikur í annarri af rannsóknunum á innleiðslumeðferð og náðu klínískri svörun var slembiraðað að nýju í OCTAVE Sustain rannsóknina; 179 af 593 (30,2%) sjúklingum voru með sjúkdómshlé í upphafi OCTAVE Sustain rannsóknarinnar.

Aðalendapunktur í OCTAVE Sustain rannsókninni var hlutfall sjúklinga með sjúkdómshlé í viku 52. Lykil aukaendapunktarnir tveir voru hlutfall sjúklinga með bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun í viku 52 og hlutfall sjúklinga með viðhald sjúkdómshlés án barkstera bæði í viku 24 og viku 52 meðal sjúklinga með sjúkdómshlé í upphafi OCTAVE Sustain rannsóknarinnar.

Martækt hærra hlutfall sjúklinga í bæði tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópunum náði eftirfarandi endapunktum í viku 52 samanborið við lyfleysu: sjúkdómshlé, bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun, útlit slímhúðar við holsjárskoðun aftur eðlilegt, viðhald klíniskrar svörunar, sjúkdómshlé meðal sjúklinga með sjúkdómshlé í upphafi og viðhald

sjúkdómshlé á barkstera í bæði viku 24 og viku 52 meðal sjúklinga með sjúkdómshlé í upphafi, eins og fram kemur í töflu 25.

Tafla 25: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum verkunar í viku 52 (OCTAVE sustain)

Endapunktur	Miðlæg holsjárskoðun			Staðbundin holsjárskoðun		
	Lyfleysa N=198	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N=198	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag N=197	Lyfleysa a N=198	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N=198	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag N=197
Sjúkdómshlé ^a	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun ^b	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Útlit slímhúðar við holsjárskoðun aftur eðlilegt ^c	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Viðhald klínískrar svörunar ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Sjúkdómshlé meðal sjúklinga með sjúkdómshlé í upphafi ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Viðhald sjúkdómshlés án barkstera í bæði viku 24 og viku 52 meðal sjúklinga með sjúkdómshlé í upphafi ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Sjúkdómshlé án barkstera hjá sjúklingum sem notuðu barkstera í upphafi ^{a,g}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* p<0,0001; **p<0,001; †p<0,05 fyrir tofacitinib á móti lyfleysu.

N=fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu.

- Sjúkdómshlé var skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé (Mayo skor ≤ 2 með ekkert einstakt undirskor > 1) og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0 (eðlilegt eða óvirkur sjúkdómur) eða 1 (roðarþot, minnkað æðamynstur).
- Útlit slímhúðar við holsjárskoðun aftur eðlilegt var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0.
- Viðhald klínískrar svörunar var skilgreint sem lækkun á Mayo skori um ≥ 3 stig og ≥ 30% frá upphafi rannsóknar á innleiðslumeðferð (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), ásamt lækkun á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi um ≥ 1 stig eða undirskor blæðingar úr endaparmi 0 eða 1. Sjúklingar þurftu að vera með klíníska svörun í upphafi rannsóknar á viðhaldsmeðferð OCTAVE Sustain.
- Viðhald sjúkdómshlés án barkstera var skilgreint sem sjúkdómshlé án barksteranotkunar í minnst 4 vikur fyrir heimsókn bæði í viku 24 og viku 52.
- N=59 fyrir lyfleysu, N=65 fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, N=55 fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.
- N=101 fyrir lyfleysu, N=101 fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, N=87 fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

Í báðum undirhópum sjúklinga með eða án fyrri meðferðarþrest með TNF hemli náði herra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með annaðhvort tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag eftirfarandi endapunktum í viku 52 í OCTAVE Sustain rannsókninni samanborið við lyfleysu: sjúkdómshlé, bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun og viðhald sjúkdómshlés án barkstera

bæði í viku 24 og viku 52 meðal sjúklinga með sjúkdómshlé í upphafi (tafla 26). Þessi meðferðarmunur frá lyfleysu var svipaður milli tofacitinibs 5 mg tvisvar á dag og tofacitinibs 10 mg tvisvar á dag hjá undirhópi sjúklinga sem ekki voru með fyrri meðferðarrest með TNF hemli. Í undirhópi sjúklinga með fyrri meðferðarrest með TNF hemli var meðferðarmunur frá lyfleysu tölulega meiri fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag heldur en fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag sem nemur 9,7 til 16,7 prósentustigum að því er varðar alla aðal- og lykil aukaendapunkta.

Tafla 26: Hlutfall sjúklinga sem uppfylla aðal- og lykil aukaendapunkta verkunar í viku 52 eftir undirhópum meðferðar með TNF hemli (OCTAVE sustain, miðlæg holsjárskoðun)

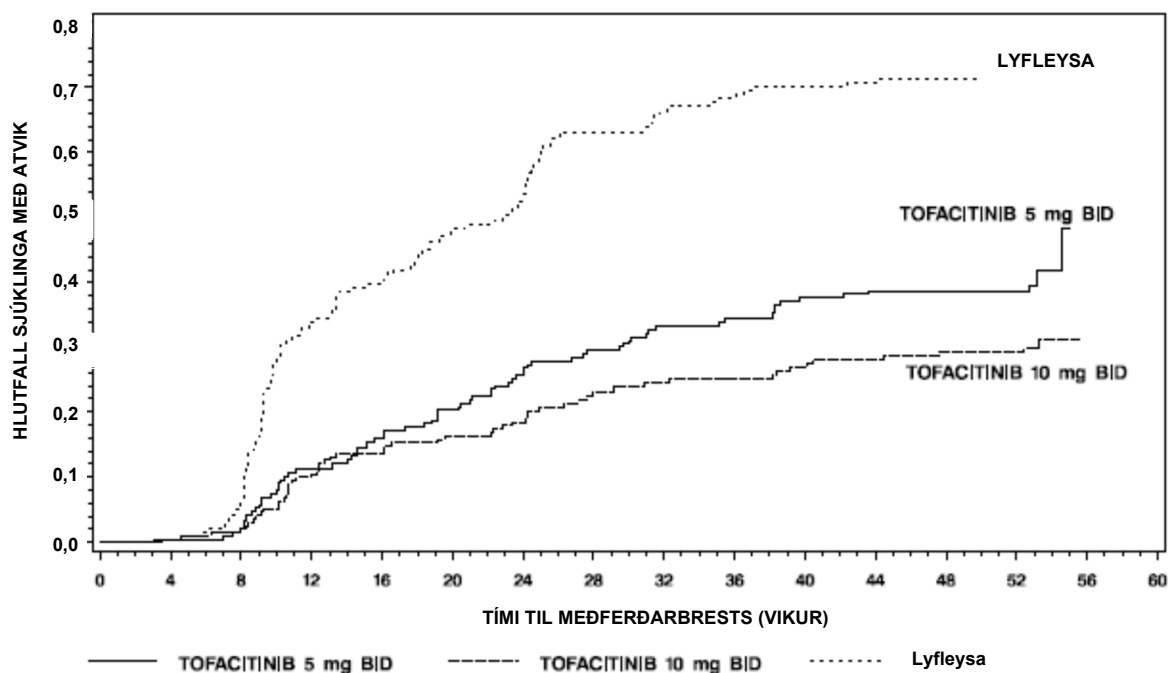
Endapunktur	Lyfleysa N=198	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N=198	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag N=197
Sjúkdómshlé^a			
Með fyrri meðferðarrest með TNF hemli	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Án fyrri meðferðarrests með TNF hemli ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun^c			
Með fyrri meðferðarrest með TNF hemli	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Án fyrri meðferðarrests með TNF hemli ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Viðhald sjúkdómshlés án barkstera í bæði viku 24 og viku 52 meðal sjúklinga með sjúkdómshlé í upphafi^d			
Með fyrri meðferðarrest með TNF hemli	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Án fyrri meðferðarrests með TNF hemli ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

N=fjöldi sjúklinga í greiningarþýðinu.

- Sjúkdómshlé var skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé (Mayo skor ≤ 2 með ekkert einstakt undirskor > 1) og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi.
- Þ.m.t. sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið TNF hemil
- Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0 (eðlilegt eða óvirkur sjúkdómur) eða 1 (roðaþot, minnkað æðamynstur).
- Viðhald sjúkdómshlés án barkstera var skilgreint sem sjúkdómshlé án barksteranotkunar í minnst 4 vikur fyrir heimsókn bæði í viku 24 og viku 52.

Hlutfall sjúklinga í báðum tofacitinib hópunum með meðferðarrest var lægra samanborið við lyfleysu á hverjum tímapunkti strax í viku 8, fyrsta tímapunktinum sem meðferðarrestur var metinn, eins og fram kemur í mynd 2.

Mynd 2. Tími til meðferðarbrests í rannsókn á viðhaldsmeðferð OCTAVE sustain (Kaplan-Meier línurit)



$p < 0,0001$ fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag á móti lyfleysu.

$p < 0,0001$ fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag á móti lyfleysu.

BID=tvisvar á dag.

Meðferðarbrestur var skilgreindur sem hækkun á Mayo skori um ≥ 3 stig frá upphafi rannsóknar á viðhaldsmeðferð, auk hækkunar á undirskori fyrir blæðingu úr endaparmi um ≥ 1 stig og hækkunar á skori holsjárskoðunar um ≥ 1 stig sem gaf heildarundirskor fyrir holsjárskoðun ≥ 2 eftir að lágmarki 8 vikna meðferð í rannsókninni.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Sjúklingar sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag sýndu meiri framfarir frá upphafi samanborið við lyfleysu samkvæmt niðurstöðum fyrir líkamlega þætti (Physical Component Summary) og andlega þætti (Mental Component Summary) og á öllum 8 sviðum samkvæmt SF-36 í rannsóknnum á innleiðslumeðferð (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Í rannsókninni á viðhaldsmeðferð (OCTAVE Sustain), sýndi tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meira viðhald framfara samanborið við lyfleysu í niðurstöðum fyrir líkamlega þætti og andlega þætti og á öllum 8 sviðum samkvæmt SF-36 í viku 24 og viku 52.

Sjúklingar sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag sýndu meiri framfarir frá upphafi samanborið við lyfleysu í viku 8 samkvæmt heildarniðurstöðum og niðurstöðum á öllum 4 sviðum samkvæmt spurningalista um bólgusjúkdóma í þörmum (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)) (einkenni í þörmum, altæk virkni, andleg virkni og félagsleg virkni) í rannsóknnum á innleiðslumeðferð (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Í rannsókninni á viðhaldsmeðferð (OCTAVE Sustain) sýndi tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meira viðhald framfara samanborið við lyfleysu samkvæmt heildarniðurstöðum og niðurstöðum á öllum 4 sviðum IBDQ spurningalistans í viku 24 og viku 52.

Framfarir sáust einnig samkvæmt EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) spurningalista og ýmsum sviðum í spurningalista um skerðingu á vinnuframlagi og virkni (Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC)) í rannsóknnum á bæði innleiðslu- og viðhaldsmeðferð samanborið við lyfleysu.

Opin framhaldsrannsókn (OCTAVE Open)

Sjúklingar sem náðu ekki klínískri svörun í annarri af rannsóknunum á innleiðslumeðferð (OCTAVE Induction 1 eða OCTAVE Induction 2) eftir 8 vikur af tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag var heimilt að

taka þátt í opinni framhaldsrannsókn (OCTAVE Open). Eftir 8 vikur til viðbótar af tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag í OCTAVE Open rannsókninni, náðu 53% (154/293) sjúklinga klínískri svörun og 14% (42/293) sjúklinga náðu sjúkdómshléi.

Hjá sjúklingum sem náðu klínískri svörun í annarri af rannsóknunum á innleiðslumeðferð (OCTAVE Induction 1 eða OCTAVE Induction 2) með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag en fengu meðferðarþrest eftir að skammturinn var minnkaður í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða eftir að hlé var gert á meðferðinni í OCTAVE Sustain rannsókninni (þ.e. var slembiraðað til að fá lyfleysu) var skammturinn hækkaður í tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í OCTAVE Open rannsókninni. Eftir 8 vikur með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag í OCTAVE Open rannsókninni náðu 35% (20/58) sjúklinga sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í OCTAVE Sustain rannsókninni sjúkdómshléi og 40% (40/99) sjúklinga þar sem gert var hlé á meðferðinni í OCTAVE Sustain rannsókninni. Í mánuði 12 í OCTAVE Open rannsókninni náðu 52% (25/48) og 45% (37/83) þessara sjúklinga sjúkdómshléi, í þessari röð.

Ennfremur, í mánuði 12 í rannsókninni OCTAVE Open voru 74% (48/65) sjúklinga sem náðu sjúkdómshléi í lok rannsóknarinnar OCTAVE Sustain með annaðhvort tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag áfram með sjúkdómshlé meðan þeir fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum með tofacitinibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við öðrum sjaldgæfari tegundum af sjálfvakinni barnaliðagigt og við sáraristilbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Sjálfvakín barnafjölliðagigt og barnasóragigt

Tofacitinib 3. stigs áætlunin fyrir sjálfvakta barnaliðagigt samanstóð af einni 3. stigs rannsókn sem er lokið (rannsókn JIA-I [A3921104]) og einni yfirstandandi langtíma framhaldsrannsókn (A3921145). Í þessum rannsóknum tóku þátt eftirfarandi undirhópar með sjálfvakta barnaliðagigt: sjúklingar með annaðhvort RF+ eða RF- fjölliðagigt, útbreidda fáliðagigt, altæka sjálfvakta barnaliðagigt með virka liðbólgu og engin núverandi altæk einkenni (vísað til þess sem pJIA gagnasett) og tveir aðskildir undirhópar sjúklinga með barnasóragigt og liðagigt tengda festumeini. Hins vegar voru aðeins þeir undirhópar sem voru annaðhvort með RF+ eða RF- fjölliðagigt eða útbreidda fáliðagigt í verkunarþýðinu fyrir sjálfvakta barnafjölliðagigt; ófullnægjandi niðurstöður sáust hjá undirhópum sjúklinga með altæka sjálfvakta barnaliðagigt með virka liðbólgu og engin núverandi altæk einkenni. Sjúklingar með barnasóragigt tóku einnig þátt sem sérstakur undirhópur verkunar. Sjúklingar með liðagigt tengda festumeini voru ekki teknir með við greiningu á verkun.

Allir sjúklingar sem valdir voru til þátttöku í rannsókn JIA-I fengu með opnum hætti (open-label) tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag eða tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag í 18 vikur (tilkeyrslufasi); sjúklingum sem náðu a.m.k. ACR30 svörun fyrir sjálfvakta barnaliðagigt í lok opna fasans var slembiraðað (1:1) til að fá annað hvort virkar tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur eða tofacitinib mixtúru, eða lyfleysu í 26 vikna tvíblinda, lyfleysustýrða fasanum. Sjúklingar sem náðu ekki JIA ACR30 svörun í lok opna tilkeyrslufasans eða þar sem sjúkdómurinn blossaði einu sinni upp á hvaða tíma sem er hættu þátttöku í rannsókninni. Samtals tóku 225 sjúklingar þátt í opna tilkeyrslufasanum. Af þeim var hægt að slembiraða 173 (76,9%) sjúklingum í tvíblinda fasan til að fá annaðhvort virkar tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur eða tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag (n=88) eða lyfleysu (n=85). 58 (65,9%) sjúklingar í tofacitinib hópnum og 58 (68,2%) sjúklingar í lyfleysuhópnum tóku MTX meðan á tvíblinda fasanum stóð, sem var leyfilegt en ekki krafist samkvæmt rannsóknaráætluninni.

133 sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt [RF+ eða RF- fjölliðagigt og útbreidda fáliðagigt] og 15 sjúklingum með barnasóragigt var slembiraðað í tvíblinda fasa rannsóknarinnar og teknir með við greiningar á verkun sem settar er fram hér fyrir neðan.

Teikn og einkenni

Marktækt minna hlutfall sjúklinga með sjálfvakta barnafjölliðagigt í rannsókn JIA-I sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag eða tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag voru með sjúkdóm sem blossaði upp í viku 44 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Marktækt hærri hlutfall sjúklinga með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum eða tofacitinib mixtúru náði JIA ACR30, 50 og 70 svörun samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í viku 44 (tafla 27).

Tíðni endurkomu sjúkdóms (disease flare-up) og JIA ACR30/50/70 niðurstaðna var tofacitinib 5 mg tvisvar dag í hag samanborið við lyfleysu hjá öllum undirflokkum RF+ fjölliðagigtar, RF-fjölliðagigtar, útbreiddrar fáliðagigtar og barnasóragigtar undirhópum sjálfvakinnar barnaliðagigtar og voru í samræmi við það sem sást hjá heildarrannsóknarþýðinu.

Tíðni endurkomu sjúkdóms og JIA ACR30/50/70 niðurstaðna var tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í hag samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag með samhliða notkun MTX á degi 1 [n=101 (76%)] og hjá þeim sem fengu tofacitinib einlyfjameðferð [n=32 (24%)]. Auk þess var tíðni endurkomu sjúkdóms og JIA ACR30/50/70 niðurstaðna einnig tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í hag samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem höfðu áður fengið líffræðileg sjúkdómstemplandi gigtarlyf (bDMARD) [n=39 (29%)] og þeim sem höfðu ekki áður fengið líffræðileg sjúkdómstemplandi gigtarlyf [n=94 (71%)].

Í rannsókn JIA-I í viku 2 í opna tilkeyrslufasanum var JIA ACR30 svörun hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt 45,03%.

Tafla 27: Aðal- og aukaendapunktur verkunar hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt í viku 44* í rannsókn JIA-I (öll p-gildi <0,05)

Aðalendapunktur (leiðrétting af gerð I)	Meðferðarhópur	Tíðni	Munur (%) miðað við lyfleysu (95% CI)
Endurkoma sjúkdóms	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Lyfleysa (N=66)	53%	
Aukaendapunktur (leiðrétting af gerð I)	Meðferðarhópur	Tíðni svörunar	Munur (%) miðað við lyfleysu (95% CI)
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Lyfleysa (N=66)	47%	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Lyfleysa (N=66)	47%	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Lyfleysa (N=66)	38%	

Aukaendapunktur (leiðrétting af gerð I)	Meðferðarhópur	LS meðaltal (SEM)	Munur (%) miðað við lyfleysu (95% CI)
Breyting frá tvíblindu upphafsgildi á CHAQ Disability Index mælikvarða	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Lyfleysa (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = viðmið American College of Rheumatology; CHAQ = spurningalisti fyrir heilsumat barna (childhood health assessment questionnaire); CI = öryggisbil; LS = minnstu ferveik (least squares); n = fjöldi sjúklinga með athugasemdir við heimsókn; N = heildarfjöldi sjúklinga; JIA = sjálfvakinn barnaliðagigt; SEM = staðalfrávik meðaltals

* 26 vikna tvíblindi fasinn er frá viku 18 til og með viku 44 á og eftir slembiröðunardag.

Endapunktur með leiðréttingu af gerð I eru prófaðir í þessari röð: endurkoma sjúkdóms, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ Disability Index mælikvarði.

Í tvíblindu fasanum sýndu allir þættir JIA ACR svörunar meiri framfarir frá opnu upphafsgildi (dagur 1) í viku 24 og viku 44 hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem fengu meðferð með tofacitinib mixtúru 5 mg tvisvar á dag skömmtum eða jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag samanborið við þá sem fengu lyfleysu í rannsókn JIA-I.

Líkamleg virkni og heilsutengd lífsgæði

Breytingar á líkamlegri virkni í rannsókn JIA-I voru mældar á CHAQ Disability Index mælikvarða. Meðalbreyting frá tvíblindu upphafsgildi á CHAQ-Disability Index mælikvarða hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt var marktækt minni hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag eða tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag samanborið við lyfleysu í viku 44 (tafla 27). Niðurstöður meðalbreytinga frá tvíblindu upphafsgildi á CHAQ-Disability Index mælikvarða voru tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í hag samanborið við lyfleysu í öllu undirflokkum RF+ fjölliðagigtar, RF- fjölliðagigtar, útbreiddrar fálíðagigtar og barnasóragigtar undirhópum sjálfvakinnar barnaliðagigtar og voru í samræmi við það sem sást hjá heildarrannsóknarþýðinu.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf tofacitinibs einkennast af hröðu frásogi (hámarksplasmaþéttni er náð innan 0,5-1 klst.), hröðu brotthvarfi (helmingunartími er ~3 klst.) og aukningu altækrar útsetningar í hlutfalli við skammtastærð. Jafnvægi í styrk er náð á 24-48 klst. með óverulegri uppsöfnun eftir lyfjagjöf tvisvar á dag.

Frásog og dreifing

Tofacitinib frásogast vel og líffræðilegt aðgengi eftir inntöku er 74%. Gjöf tofacitinibs samtímis fituríkri máltíð olli engum breytingum á AUC en C_{max} minnkaði um 32%. Í klínískum rannsóknum var tofacitinib gefið án tillits til máltíða.

Eftir lyfjagjöf í æð er dreifingarrúmmálið 87 l. Um það bil 40% af tofacitinibi í blóði binst próteinum í plasma. Tofacitinib binst aðallega albúminu og virðist ekki bindast α 1-acid glýkópróteini. Tofacitinib dreifist jafnt milli rauðra blóðkorna og plasma.

Umbrot og brotthvarf

Um það bil 70% úthreinsunar tofacitinibs verða vegna umbrots í lifur og 30% af lyfinu skilst óbreytt út gegnum nýrun. Umbrot tofacitinibs verður aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 með minniháttar þátttöku CYP2C19. Í rannsókn á geislamerktu lyfi hjá mönnum kom meira en 65% af heildargeislavirkni í blóði fram sem óbreytt virkt efni, en 35% komu fram í 8 hvarfefnum, hvert um sig innihélt minna en 8% af heildargeislavirkninni. Öll umbrotsefnin hafa sést í dýrarannsknum og gert er ráð fyrir að þau hafi minna en einn tíunda af getu tofacitinibs til að hamla JAK1/3. Engar vísbendingar hafa komið fram um þrívíddarbreytingu (stereo conversion) á lyfinu í sýnum úr mönnum. Lyfjafræðileg virkni tofacitinibs er talin vera af völdum óbreyttrar sameindar. Tofacitinib er hvarfefni *in vitro* fyrir MDR1, en ekki fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP), OATP1B1/1B3 eða OCT1/2.

Lyfjahvörf hjá sjúklingum

Ensímvirkni CYP ensíma er minni hjá sjúklingum með iktsýki vegna langvinnrar bólgu. Hjá sjúklingum með iktsýki er úthreinsun tofacitinibs eftir inntöku ekki breytileg með tímanum, sem bendir til þess að meðferð með tofacitinibi leiði ekki til endurheimtar eðlilegrar CYP ensímvirkni.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki benti til þess að altæk útsetning (AUC) fyrir tofacitinibi á báðum endum líkamspyngdarskalans (40 kg, 140 kg) væri svipuð og hjá sjúklingi sem vegur 70 kg (minna en 5% munur). Áætlað var að aldraðir sjúklingar, 80 ára, væru með minna en 5% hærra AUC en sjúklingar á meðalaldrinum 55 ára. Áætlað var að konur væru með 7% lægra AUC en karlar. Tiltækar upplýsingar hafa einnig sýnt að enginn meiriháttar munur sé á AUC fyrir tofacitinibi milli sjúklinga sem eru hvítir, svartir eða asískir. Fram kom um það bil línulegt samband milli líkamspyngdar og dreifingarrúmmáls, sem olli hærri hámarksþéttni (C_{max}) og lægri lágmarksþéttni (C_{min}) hjá léttari sjúklingnum. Hins vegar er þessi mismunur ekki talinn hafa klíniska merkingu. Breytileiki í AUC fyrir tofacitinibi milli einstaklinga (breytileikastuðull í prósentum) er áætlaður u.þ.b. 27%.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með virka sóragigt, miðlungi alvarlega til alvarlega sáraristilbólgu eða hryggikt voru í samræmi við þær sem sáust hjá sjúklingum með iktsýki.

Skert nýrnastarfsemi

Einstaklingar með vægt (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.), miðlungi alvarlega (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín.) og alvarlega (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi voru með 37%, 43% og 123% hærra AUC, í þessari röð, en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, var þáttur skilunar í heildarúthreinsun tofacitinibs tiltölulega lítill. Eftir stakan 10 mg skammt var meðalgildi AUC hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, miðað við mældan styrk á degi sem ekki var farið í skilun, um það bil 40% (90% öryggisbil: 1,5-95%) hærra en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Í klínískum rannsóknum var tofacitinib ekki metið hjá sjúklingum þar sem kreatínínúthreinsun í upphafi (metin með Cockcroft-Gault jöfnu) var minni en 40 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Einstaklingar með vægt (Child Pugh A) og miðlungi alvarlega (Child Pugh B) skerta lifrastarfsemi voru með 3% og 65% hærra AUC, í þessari röð, en einstaklingar með eðlilega lifrastarfsemi. Í klínískum rannsóknum var notkun tofacitinibs ekki rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh C) (sjá kafla 4.2 og 4.4), eða hjá einstaklingum sem reyndust jákvæðir fyrir lifrabólgu B eða C.

Milliverkanir

Tofacitinib er ekki hemill eða virkir fyrir CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og er ekki hemill fyrir UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er ekki hemill fyrir MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eða MRP við

þéttni sem hefur klínísku þýðingu.

Samanburður á lyfjahvörfum með forðatöflum og filmuhúðuðum töflum

Sýnt hefur verið fram á að tofacitinib 11 mg forðatöflur einu sinni á dag eru lyfjavarfafræðilega jafngildar (AUC og C_{max}) við tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag.

Börn

Lyfjahvörf hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Þýðisgreining á lyfjahvörfum byggð á niðurstöðum eftir gjöf á bæði tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag og tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag bendir til þess að úthreinsun og dreifingarrúmmál tofacitinib lækkuðu bæði með minni líkamsþyngd hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að enginn klínískt marktækur munur sé á útsetningu fyrir tofacitinibi (AUC) á grundvelli aldurs, kynþáttar, kyns, tegundar sjúklings eða alvarleika sjúkdóms í upphafi. Breytileiki milli sjúklinga (% breytistuðull) í (AUC) er áætlaður u.þ.b. 24%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum komu fram áhrif á ónæmiskerfið og blóðmyndunarkerfið sem voru talin vera af völdum lyfjafræðilegra eiginleika tofacitinibs (JAK hemlunar). Afleidd áhrif ónæmisbælingar, eins og bakteríu- og veirusýkingar og eitilfrumuæxli komu fram við klínísku skammta. Eitilfrumuæxli kom fram hjá 3 af 8 fullorðnum öpum við útsetningu sem var 6 eða 3 sinnum hærri en klínísk útsetning (AUC fyrir óbundið lyf hjá mönnum við 5 mg eða 10 mg skammt tvisvar á dag) og 0 af 14 ungum öpum við 5 eða 2,5 sinnum klínísku útsetningu af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Utsetning hjá öpum við þéttni þar sem ekkert eitilfrumuæxli kom fram (no observed adverse effect level, NOAEL) var um það bil 1 eða 0,5 sinnum klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Meðal annarra niðurstaðna við skammta sem gefa meiri útsetningu en útsetning fyrir menn eru áhrif á lifur og meltingarfæri.

Tofacitinib er ekki stökkbreytandi og hefur enga eiturverkun á erfðafni samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og *in vivo* prófa fyrir stökkbreytingum í genum og litningabrenslunum.

Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif tofacitinibs voru metin í 6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rasH2 erfðabreyttum músum og í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Tofacitinib var ekki krabbameinsvaldandi í músum við útsetningu sem var allt að 38 eða 19 sinnum meiri en klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Fram komu góðkynja æxli í millilífsfrumum í eistum (Leydig-frumum) hjá rottum: góðkynja æxli í Leydig-frumum hjá rottum eru ekki talin tengjast hættu á æxlum í Leydig-frumum hjá mönnum. Brúnfituæxli (æxli í brúnum fituvef) komu fram í kvenkyns rottum við útsetningu sem var 83 eða 41 sinni klínísk útsetning eða hærri miðað við skammta 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Góðkynja hóstarkirtilsæxli komu fram í kvenkyns rottum við útsetningu sem var 187 eða 94 sinnum hærri en klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag.

Sýnt var fram á að tofacitinib var vansköpunarvaldandi hjá rottum og kaninum og hafði áhrif á frjósemi hjá kvenkyns rottum (lægri þungunartíðni; fækkun gulbúa, hreiðrunarstaða fósturvísis og lífvænlegra fóstura; og fjölgun snemmkominna fósturvísana), fæðingu og þroska fyrir og eftir fæðingu. Tofacitinib hafði engin áhrif á frjósemi karlkyns dýra, hreyfanleika eða þéttleika sáðfrumna. Tofacitinib skildist út í móðurmjólk hjá rottum við styrk sem var u.þ.b. 2-falt hærri en í sermi frá 1 til 8 klst. eftir skammtagjöf. Í rannsóknum á ungum rottum og öpum komu engin áhrif tengd tofacitinibi fram á beinþroska karlkyns eða kvenkyns dýra við útsetningu svipaðri þeirri sem náðist við samþykktu skammta fyrir menn.

Engar niðurstöður tengdar tofacitinibi sáust í rannsóknum á ungum dýrum sem benda til meira næmi hjá börnum samanborið við fullorðna. Í rannsókn á frjósemi hjá ungum rottum voru engin merki um eiturverkun á þroska, engin áhrif á kynþroskun og engin merki um eiturverkun á æxlun (mökun og

frjósemi) eftir kynþroska. Í 1 mánaðar rannsókn á ungum rottum og 39 vikna rannsókn á ungum öpum komu fram áhrif tengd tofacitinibi á ómæmisfræðilegar og blóðfræðilegar breytur sem voru í samræmi við JAK1/3 og JAK2 hömlun. Þessi áhrif voru afturkræf og í samræmi við þau sem sástu einnig hjá fullorðnum dýrum við svipaða útsetningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

örkristallaður sellulósi
laktósaeinhýdrat
natríum kroskarmellósi
magnesiumsterat

Filmuhúð

hýprómellósa 6 cP (E464)
títantvíoxíð (E171)
laktósaeinhýdrat
makrógól 3350
þríasetín
FD&C blátt #2/indigótín karmín álsetlitarefni (E132) (aðeins 10 mg styrkleiki)
FD&C blátt #1/briljant blátt FCF álsetlitarefni (E133) (aðeins 10 mg styrkleiki)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE glös með kísilhlaupi sem þurrkefni og pólýprópýlen barnaöryggisloki, sem innihalda 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur.

Þynnur úr áli/áli með PVC bakhlið sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 56, 112 eða 182 filmuhúðaðar töflur.

XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE glös með kísilhlaupi sem þurrkefni og pólýprópýlen barnaöryggisloki, sem innihalda 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur.

Þynnur úr áli/áli með PVC bakhlið sem innihalda 14 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur

56, 112 eða 182 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

1. HEITI LYFS

XELJANZ 11 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur tofacitiníbsítrat, samsvarandi 11 mg af tofacitiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver forðatafla inniheldur 152,23 mg sorbitól.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

Bleik, sporöskjulaga tafla um að meðaltali 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm að stærð (lengd, breidd og þykkt) með boruðu gati á öðrum enda töfluhliðarinnar og „JKI 11“ prentað á annarri hlið töflunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Tofacitinib notað samhliða metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við miðlungi alvarlegri eða alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel eða hafa óþol fyrir einu eða fleirum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) (sjá kafla 5.1). Tofacitinib má gefa í einlyfjameðferð ef um er að ræða óþol fyrir MTX eða þegar meðferð með MTX er ekki viðeigandi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sóragigt

Tofacitinib notað samhliða metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við virkri sóragigt hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel eða hafa haft óþol fyrir meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (sjá kafla 5.1).

Hryggigt

Tofacitinib er ætlað til meðferðar við virkri hryggigt (ankylosing spondylitis (AS)) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað nægilega vel hefðbundinni meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af greiningu og meðferð sjúkdóma sem tofacitinib er ætlað til meðferðar við skulu hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Iktsýki, sóragigt og hryggigt

Ráðlagður skammtur er ein 11 mg forðatafla einu sinni á dag sem má ekki fara yfir.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar lyfið er notað í samsettri meðferð með MTX.

Upplýsingar um hvernig skipt er á milli meðferðar með tofacitinib filmuhúðuðum töflum og tofacitinib forðatöflum koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Skipt á milli meðferðar með tofacitinib filmuhúðuðum töflum og tofacitinib forðatöflum

Skipt á milli meðferðar með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum og tofacitinib 11 mg forðatöflum ^a	Skipta má á milli meðferðar með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag og tofacitinib 11 mg forðatöflum einu sinni á dag næsta dag eftir síðasta skammtinn af annarri hvorri töflunni.
--	--

^a Samanburður á lyfjahvörfum fyrir lyfjaformin forðatöflur og filmuhúðaðar töflur kemur fram í kafla 5.2.

Hlé gert á meðferð eða henni hætt

Gera skal hlé á meðferð með tofacitinibi ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu, þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni.

Verið getur að gera þurfi hlé á skammtagjöf til að bregðast við skammtaháðum frávikum í rannsóknarniðurstöðum, m.a. eítílfrumnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi. Eins og lýst er í töflum 2, 3 og 4 hér fyrir neðan eru ráðleggingar um að gera hlé á meðferð eða hætta henni byggðar á alvarleika frávika í rannsóknarniðurstöðum (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með því að hefja skömmun hjá sjúklingum með heildarfjölda eítílfrumna (absolute lymphocyte count (ALC)) minni en 750 frumur/mm³.

Tafla 2: Lítill heildarfjöldi eítílfrumna

Lítill heildarfjöldi eítílfrumna (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (frumur/mm ³)	Ráðlagt
Heildarfjöldi eítílfrumna meiri eða jafn og 750	Viðhalda skal skammtastærð.
Heildarfjöldi eítílfrumna 500-750	Ef fækkun í gildi á þessu bili er viðvarandi (2 reglubundnar mælingar í röð á þessu bili), skal gera hlé á skömmun með tofacitinib 11 mg forðatöflum. Þegar heildarfjöldi eítílfrumna er orðinn meiri en 750 skal hefja meðferð á ný eins og er klínískt viðeigandi.
Heildarfjöldi eítílfrumna minni en 500	Hætta skal meðferð ef rannsóknarniðurstöður eru staðfestar með endurtekinni mælingu innan 7 daga.

Ekki er mælt með því að hefja skömmun hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.000 frumur/mm³.

Tafla 3: Lítill heildarfjöldi daufkyrninga

Lítill heildarfjöldi daufkyrninga (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (frumur/mm³)	Ráðlagt
Heildarfjöldi daufkyrninga meiri en 1.000	Viðhalda skal skammtastærð.
Heildarfjöldi daufkyrninga 500-1.000	Ef fækkun í gildi á þessu bili er viðvarandi (2 reglubundnar mælingar í röð á þessu bili), skal gera hlé á skömmtun með tofacitinib 11 mg forðatöflum. Þegar heildarfjöldi daufkyrninga er orðinn meiri en 1.000 skal hefja meðferð á ný eins og er klínískt viðeigandi.
Heildarfjöldi daufkyrninga minni en 500	Hætta skal meðferð ef rannsóknarniðurstöður eru staðfestar með endurtekinni mælingu innan 7 daga.

Ekki er mælt með því að hefja skömmtun hjá sjúklingum með minna hemóglóbín en 9 g/dl.

Tafla 4: Lág hemóglóbíngildi

Lág hemóglóbíngildi (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (g/dl)	Ráðlagt
Lækkun um 2 g/dl eða minna og gildi 9,0 g/dl eða hærra	Viðhalda skal skammtastærð.
Lækkun um meira en 2 g/dl eða gildi lægra en 8,0 g/dl. (staðfest með endurtekinni prófun)	Gera skal hlé á skömmtun þar til hemóglóbíngildi eru komin aftur í eðlilegt horf.

Milliverkanir

Minnka skal daglegan heildarskammt tofacitinibs um helming hjá sjúklingum sem fá öfluga cýtókróm (CYP) P450 3A4 hemla (t.d. ketókónazól) og hjá sjúklingum sem fá eitt eða fleiri lyf samtímis sem valda bæði miðlungsöflugri hemlun CYP3A4 og öflugri hemlun CYP2C19 (t.d. flúkónazól) (sjá kafla 4.5) með eftirfarandi hætti:

- Minnka skal tofacitinib skammt í 5 mg filmuhúðaðar töflur einu sinni á dag hjá sjúklingum sem fá 11 mg forðatöflu einu sinni á dag.

Skömmtun hætt við hryggikt

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínískar framfarir við hryggikt komi fram innan 16 vikna frá upphafi meðferðar með tofacitinibi. Endurskoða ætti vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram hjá sjúklingi sem sýnir engar klínískar framfarir innan þess tímaramma.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga 75 ára og eldri. Sjá kafla 4.4 um Notkun handa sjúklingum 65 ára og eldri.

Skert lifrarstarfsemi

Tafla 5: Aðlögun skammta við skerta lifrarstarfsemi

Stig skerðingar á lifrarstarfsemi	Flokkun	Aðlögun skammta við skerta lifrarstarfsemi fyrir mismunandi styrkleika taflna
Vægt	Child Pugh A	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Í meðallagi	Child Pugh B	Minnka skal skammtinn í 5 mg filmuhúðaðar töflur einu sinni á dag þegar ráðlagður skammtur hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi er 11 mg forðatafla einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).
Alvarlega	Child Pugh C	Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi mega ekki fá tofacitinib (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Tafla 6: Aðlögun skammta við skerta nýrnastarfsemi

Stig skerðingar á nýrnastarfsemi	Kreatínínúthreinsun	Aðlögun skammta við skerta nýrnastarfsemi fyrir mismunandi styrkleika taflna
Vægt	50-80 ml/mín.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Í meðallagi	30-49 ml/mín.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Alvarlega (þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun)	< 30 ml/mín.	Minnka skal skammtinn í 5 mg filmuhúðaðar töflur einu sinni á dag þegar ráðlagður skammtur hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er 11 mg forðatafla einu sinni á dag (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi skulu vera áfram á minnkuðum skammti jafnvel eftir blóðskilun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tofacitinibs forðataflna hjá börnum frá 0 ára til yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Tofacitinib er tekið inn með eða án matar.

Tofacitinib 11 mg forðatöflur verður að taka í heilu lagi til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn með réttum hætti. Ekki má mylja þær, skipta þeim eða tyggja þær.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virkir berklar, alvarleg sýking svo sem blóðsýking eða tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).
- Meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tofacitinib á eingöngu að nota ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir hjá:

- sjúklingum 65 ára og eldri;
- sjúklingum með sögu um æðakölkun eða aðra áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi (svo sem núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki);
- sjúklingum með áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm)

Notkun handa sjúklingum 65 ára og eldri

Með hliðsjón af aukinni hættu á alvarlegum sýkingum, hjartadrepum, illkynja sjúkdómum og dauðsfalli af hvaða orsök sem er vegna tofacitinibs hjá sjúklingum 65 ára og eldri, skal aðeins nota tofacitinib hjá þessum sjúklingum ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir (sjá nánari upplýsingar hér fyrir neðan í kafla 4.4 og kafla 5.1).

Samhliðanotkun með öðrum meðferðum

Tofacitinib hefur ekki verið rannsakað og forðast skal notkun þess samhliða líffræðilegum lyfjum, svo sem TNF-hemlum, interleukin (IL)-1R hemlum, IL-6R hemlum, einstofna mótefnum gegn CD-20, IL-17 hemlum, IL-12/IL-23 hemlum, and-integrínum, sértækum hjálparboðamiðlum (co-stimulation modulators) og öflugum ónæmisbælandi lyfjum eins og azathioprín, 6-merkatópúrín, ciklósporín og takrólímus vegna mögulegrar aukinnar ónæmisbælingar og aukinnar sýkingarhættu.

Tíðni aukaverkana var meiri hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib ásamt MTX en hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib eitt sér í klínískum rannsóknum á iktsýki.

Notkun tofacitinibs samhliða fosfódiesterasa 4 hemlum hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum með tofacitinibi.

Segarek í bláæðum

Fram hafa komið alvarleg tilvik um segarek í bláæðum, m.a. lungnasegarek, sum banvæn, og segamyndun í djúplægum bláæðum, hjá sjúklingum sem tóku tofacitinib. Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást skammtaháð aukning á hættu á segareki í bláæðum þar sem tofacitinib var borið saman við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Í eftirá könnunargreiningu innan rannsóknarinnar hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum, komu síðari tilvik segareks í bláæðum oftast fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi sem voru, eftir 12 mánaða meðferð, með D-dímer mælingu $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk samanborið við þá sem voru með D-dímer mælingu $< 2 \times$ efri eðlileg mörk; þetta var ekki augljóst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-hemlum. Tólkun takmarkast af litlum fjölda segareka í bláæðum og takmarkaðs aðgengis að D-dímer prófum (metið aðeins í upphafi, eftir 12 mánuði og í lok rannsóknarinnar). Hjá sjúklingum sem fengu ekki segarek í bláæðum meðan á rannsókninni stóð, var meðalgildi D-dímer mælinga marktækt lægra eftir 12 mánuði miðað við upphafsgildi hjá öllum meðferðarhópunum. Hins vegar komu fram D-dímer mælingar $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk eftir 12 mánuði hjá u.þ.b. 30% sjúklinga án þess að því fylgdi segarek í bláæðum, sem bendir til takmarkaðs sértækis D-dímer prófana í þessari rannsókn.

Hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti tengda hjarta- og æðaatvikum eða illkynja sjúkdómum (sjá einnig kafla 4.4 „Alvarleg hjarta- og æðaatvik (þar með talið hjartadrep)“ og „Illkynja sjúkdómar og eitilfrumnafrjölgunarsjúkdómur“) skal nota tofacitinib eingöngu ef engir ákjósanlegir meðferðarkostir eru tiltækir.

Hjá sjúklingum sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum aðra en áhættuþætti tengda hjarta- og æðaatvikum eða illkynja sjúkdómum, skal gæta varúðar við notkun tofacitinibs.

Áhættuþættir segareks í bláæðum, aðrir en áhættuþættir tengdir hjarta- og æðaatvikum eða illkynja sjúkdómum, eru meðal annars fyrri segarek í bláæðum, að gangast undir meiriháttar skurðaðgerð, hreyfingarleysi, notkun samsettra hormónagetnaðarvarna eða hormónauppþótarmeðferð, arfgengur blóðstorkukvilli. Endurmeta skal sjúklinga reglulega meðan á meðferð með tofacitinibi stendur til að meta breytingar á hættu á segareki í bláæðum.

Hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum skal íhuga að gera D-dímer mælingar eftir u.þ.b. 12 mánaða meðferð. Ef niðurstaða D-dímer mælinga er $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk skal staðfesta að klínískur ávinningur vegi meira en áhættan áður en ákvörðun er tekin um framhald meðferðar með tofacitinibi.

Sjúklinga með teikn og einkenni segareks í bláæðum skal meta strax og hætta notkun tofacitinibs hjá sjúklingum þar sem grunur liggur á segareki í bláæðum óháð skammtastærð eða ábendingu.

Segamyndun í sjónubláæð

Tilkynnt hefur verið um segamyndun í sjónubláæð hjá sjúklingum sem fá tofacitinib (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust lækni-aðstoðar ef fram koma einkenni sem benda til segamyndunar í sjónubláæð.

Alvarlegar sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og stundum banvænar sýkingar af völdum sjúkdómsvalda á borð við bakteríur, mýkóbakteríusýkla, ífarandi sveppa-, veiru- eða annarra tækifærissýkinga hjá sjúklingum sem fá tofacitinib (sjá kafla 4.8). Hætta á tækifærissýkingum er aukin á asískum landsvæðum (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með iktsýki sem nota barkstera geta verið í meiri hættu á að fá sýkingar.

Ekki skal hefja meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þ.m.t. staðbundnar sýkingar.

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en tofacitinib er gefið sjúklingum:

- með endurteknar sýkingar
- með sögu um alvarlega sýkingu eða tækifærissýkingu
- sem hafa dvalið á eða ferðast til svæða þar sem sveppasýkingar eru landlægar
- sem eru með undirliggjandi sjúkdóm sem gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum

Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um sýkingu meðan á meðferð með tofacitinibi stendur og að henni lokinni. Gera skal hlé á meðferð ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu, tækifærissýkingu eða blóðeitrun. Sjúklingur sem fær nýja sýkingu meðan á meðferð með tofacitinibi stendur skal settur strax í ítarlegt greiningarpróf sem hentar sjúklingum með skerta ónæmissvörun, hefja skal viðeigandi örverueyðandi meðferð og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

Þar sem tíðni sýkinga er almennt hærri hjá öldruðum og sykursjúkum skal gæta varúðar við meðferð aldgraða og sykursjúkra (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum 65 ára og eldri skal aðeins nota tofacitinib ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðvalkostir eru tiltækir (sjá kafla 5.1).

Hætta á sýkingu getur verið meiri við fækkandi fjölda eitilfrumna og hafa skal í huga eitilfrumnatalningu þegar sýkingarhætta er metin hjá hverjum sjúklingi. Fjallað er um skilyrði fyrir því að hætta lyfjagjöf og eftirliti vegna eitilfrumnafæðar í kafla 4.2.

Berklar

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en tofacitinibi er gefið sjúklingum:

- sem hafa verið útsettir fyrir berklum
- sem hafa dvalið á eða ferðast til svæða þar sem berklar eru landlægir.

Meta skal sjúklinga og prófa vegna dulinnar (latent) eða virkrar sýkingar áður en tofacitinib er gefið og í samræmi við gildandi leiðbeiningar meðan lyfið er gefið.

Sjúklinga með dulda berkla, sem greinast jákvæðir, skal meðhöndla með hefðbundinni meðferð gegn mýkóbakteríusýklum áður en þeir fá tofacitinib.

Einnig skal íhuga berklameðferð áður en tofacitinib er gefið sjúklingum með neikvætt berklapróf en sögu um dulda eða virka berkla, þar sem ekki er hægt að staðfesta að viðeigandi meðferð hafi átt sér stað, og hjá sjúklingum með neikvætt próf en með áhættuþætti fyrir berklasýkingu. Mælt er með ráðgjöf heilbrigðisstarfsmanns með sérfræðipækkingu á berklum til að auðvelda ákvörðun um hvort viðeigandi sé að hefja berklameðferð hjá hverjum sjúklingi. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna merkja og einkenna um berkla, þ.m.t. sjúklingum með neikvæða niðurstöðu úr prófi fyrir duldum berklum áður en meðferð er hafin.

Veiruendurvirkjun

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi hafa komið fram tilfelli um veiruendurvirkjun og endurvirkjun herpesveiru (t.d. ristils) (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi virðist hætta á ristli vera aukin hjá:

- Japönskum og kóreskum sjúklingum.
- Sjúklingum með heildarfjölda eítílfrumna minni en 1.000 frumur/mm³ (sjá kafla 4.2).
- Sjúklingum sem hafa verið lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemplandi gigtarlyf (DMARD).
- Sjúklingum sem fá meðferð með 10 mg tvisvar á dag.

Áhrif tofacitinibs á endurvirkjun langvinnrar veirulífrarbólgu eru ekki þekkt. Sjúklingar sem greindust jákvæðir fyrir lífrarbólgu B eða C voru útilokaðir í klínískum rannsóknum. Skima skal fyrir veirulífrarbólgu í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en meðferð með tofacitinibi er hafin.

Tilkynnt hefur verið um að minnsta kosti eitt staðfest tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tofacitinib eftir markaðssetningu. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur verið banvæn og hana skal hafa í huga við mismunagreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með ný eða versnandi taugaeinkennum.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (þar með talið hjartadrep)

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (major adverse cardiovascular events (MACE)) hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem taka tofacitinib.

Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin tíðni hjartadreps fyrir tofacitinib samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1). Aðeins skal nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir handa sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með sögu um æðakölkun eða með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 5.1).

Illkynja sjúkdómar og eítílfrumnafjölgunarsjúkdómur

Tofacitinib getur haft áhrif á varnir líkamans gegn illkynja sjúkdómum.

Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, sást aukin tíðni illkynja sjúkdóma, sérstaklega húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eítílfrumuæxli fyrir tofacitinib samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eitilfrumuæxli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi hafa einnig sést í öðrum klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Aðrir illkynja sjúkdómar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, þar með taldir, en ekki eingöngu, brjóstakrabbamein, sortuæxli, blöðruhálskirtilskrabbamein og krabbamein í brisi.

Aðeins skal nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir handa sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdómur eða saga um illkynja sjúkdóm fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli sem hefur verið meðhöndlað með góðum árangri) (sjá kafla 5.1). Mælt er með reglubundinni skoðun á húð hjá öllum sjúklingum, einkum þeim sem eru í aukinni hættu að fá húðkrabbamein (sjá töflu 7 í kafla 4.8).

Millivefslungnasjúkdómur

Einnig er mælt með því að varúðar sé gætt hjá sjúklingum með sögu um langvinnan lungnasjúkdóm þar sem þeir geta verið næmari fyrir sýkingum. Tilkynnt hefur verið um tilvik um millivefslungnasjúkdóm (sum banvæn) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi í klínískum rannsóknum á iktsýki og eftir markaðssetningu þótt hlutverk Janus kína (JAK) hemlunar í þessum tilvikum sé ekki þekkt. Þekkt er að sjúklingar af asískum uppruna með iktsýki eru í meiri hættu að fá millivefslungnasjúkdóm og því skal gæta varúðar þegar þessir sjúklingar eru meðhöndlaðir.

Götun í meltingarfærum

Tilkynnt hefur verið um tilvik götunar í meltingarfærum í klínískum rannsóknum þótt hlutverk JAK-hemlunar í þessum tilvikum sé ekki þekkt. Nota skal tofacitinib með varúð hjá sjúklingum sem geta verið í aukinni hættu að fá götun í meltingarfærum (t.d. sjúklingar með sögu um sarpbólgu, sjúklingar sem nota samtímis barkstera og/eða bólgueyðandi gigtarlyf). Sjúklinga með ný teikn og einkenni frá kvið skal meta tafarlaust til að greina götun í meltingarfærum snemma.

Beinbrot

Fram hafa komið beinbrot hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi.

Gæta skal varúðar við notkun tofacitinibs hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir beinbrotum, svo sem aldraðir, konur og sjúklingar sem nota barkstera, óháð ábendingu og skammtastærð.

Lifransím

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni hækkunar lifransíma hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.8 Mælingar lifransíma). Gæta skal varúðar þegar verið er að meta hvort hefja skuli meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT) eða aspartat amínótransferasa (ASAT), einkum þegar meðferð er hafin með lyfinu ásamt lyfjum sem hugsanlega geta haft eituráhrif á lifur, svo sem MTX. Þegar meðferð er hafin er mælt með því að fylgst sé reglubundið með lifrarprófum og að orsakar hækkunar lifransíma sem fram koma séu rannsakaðar tafarlaust til að finna möguleg tilvik um lifrarskaða af völdum lyfja. Ef grunur leikur á lifrarskaða af völdum lyfja skal gera hlé á gjöf tofacitinibs þar til þessi greining hefur verið útilokuð.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ofnæmi í tengslum við gjöf tofacitinibs eftir markaðssetningu lyfsins. Ofnæmisviðbrögð þar með talið ofnæmisþjúgur og ofsakláði; alvarleg tilvik hafa komið fyrir. Hætta skal meðferð með tofacitinibi tafarlaust, ef alvarleg ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbrögð koma fyrir.

Rannsóknarbreytur

Eitilfrumur

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni eitilfrumnafæðar, samanborið við lyfleysu. Eitilfrumnafjöldi minni en 750 frumur/mm³ hefur verið tengdur aukinni tíðni alvarlegra sýkinga. Ekki er mælt með því að hefja meðferð eða halda áfram meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með staðfestan eitilfrumnafjölda minni en 750 frumur/mm³. Fylgjast skal með eitilfrumum við upphaf meðferðar og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir eitilfrumnafjölda er að finna í kafla 4.2.

Daufkyrningar

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni daufkyrningafæðar (færri en 2.000 frumur/mm³) samanborið við lyfleysu. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.000 frumur/mm³. Fylgjast skal með heildarfjölda daufkyrninga við upphaf meðferðar, eftir 4 til 8 vikur af meðferð og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir heildarfjölda daufkyrninga er að finna í kafla 4.2.

Hemóglóbín

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd lækkuðum hemóglóbíngildum. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með hemóglóbíngildi lægra en 9 g/dl. Fylgjast skal með hemóglóbíninu við upphaf meðferðar, eftir 4 til 8 vikur af meðferð og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir hemóglóbínstyrk er að finna í kafla 4.2.

Eftirlit með lípíðum

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd hækkunum lípíðgilda svo sem heildarkólesteróls, LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls. Hámarksáhrif koma yfirleitt fram innan 6 vikna. Meta skal lípíðgildi 8 vikum eftir upphaf meðferðar með tofacitinibi. Meðhöndla skal sjúklinga í samræmi við klínískar leiðbeiningar um viðbrögð við blóðfituhækkun. Hækkuð gildi heildarkólesteróls og LDL-kólesteróls sem tengjast tofacitinibi geta lækkað niður í upphafleg gildi við meðferð með statínlyfjum.

Blóðsykurslækkun hjá sjúklingum sem fá meðferð við sykursýki

Tilkyunnt hefur verið um blóðsykurslækkun eftir að meðferð með tofacitinibi er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð við sykursýki. Það getur þurft að stilla skammta sykursýkislyfja ef fram kemur blóðsykurslækkun.

Bólusetningar

Mælt er með því að allir sjúklingar hafi farið í allar ónæmisáðgerðir í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisáðgerðir áður en meðferð með tofacitinibi er hafin. Mælt er með því að lifandi bóluefni séu ekki gefin samhliða tofacitinibi. Ákvörðun um notkun lifandi bóluefna fyrir gjöf tofacitinibs skal taka mið af ónæmisbælingu sem fyrir er hjá hverjum sjúklingi.

Íhuga á fyrirbyggjandi bólusetningu gegn veiru sem veldur hlaupabólu/ristli (Varicella zoster) í samræmi við leiðbeiningar um bólusetningar. Einkum á að íhuga slíkt hjá sjúklingum sem hafa verið lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD). Ef lifandi bóluefni við hlaupabólu/ristli er gefið, skal aðeins gefa það sjúklingum með þekkta sögu um hlaupabólu eða þeim sem eru með mót efni gegn Varicella zoster veirunni í sermi. Ef vafi leikur á um hvort sjúklingurinn hefur fengið hlaupabólu eða upplýsingar eru ekki áreiðanlegar er mælt með því að mæla mót efni gegn veirunni.

Ef notuð eru lifandi bóluefni skal bólusetja minnst 2 vikum en helst 4 vikum áður en meðferð með tofacitinibi er hafin, eða samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar samtímis notkun ónæmismótandi lyfja. Engar upplýsingar liggja fyrir um afleitt smit sýkinga vegna notkunar lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem fá tofacitinib.

Þrengingar í meltingarvegi í tengslum forðalyf sem aflagast ekki

Gæta skal varúðar þegar tofacitinib forðatöflur eru gefnar sjúklingum með fyrirbyggjandi alvarlegar þrengingar í meltingarvegi (vegna sjúkdóms eða meðferðar). Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um teppueinkenni hjá sjúklingum með þekkt þrengsli í tengslum við inntöku annarra lyfja sem eru forðalyf og aflagast ekki.

Hjálparefni

Tofacitinib forðatöflur innihalda sorbitól. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

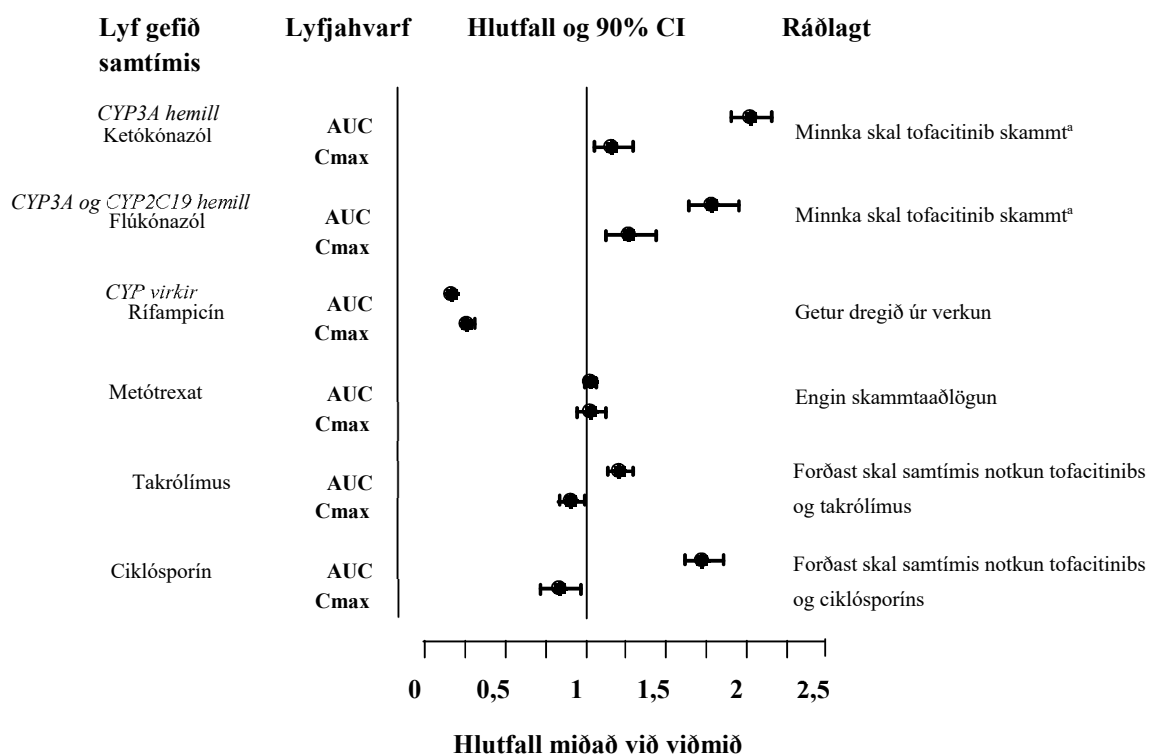
Möguleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tofacitinibs

Þar sem tofacitinib umbrottnar fyrir tilstilli CYP3A4, er milliverkun við lyf sem hamlar eða virkja CYP3A4 líkleg. Útsetning fyrir tofacitinibi eykst þegar það er gefið samtímis öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ketókónazól) eða þegar gjöf eins eða fleiri lyfja samtímis veldur bæði í meðallagi öflugri hemlun CYP3A4 og öflugri hemlun CYP2C19 (t.d. flúkónazól) (sjá kafla 4.2).

Útsetning fyrir tofacitinibi minnkar þegar það er gefið samtímis öflugum CYP virkjum (t.d. rifampicín). CYP2C19 hemlar einir sér eða P-glýkóprótein eru ekki líkleg til að breyta lyfjahvörfum tofacitinibs marktækt.

Samtímisgjöf ketókónazóls (öflugur CYP3A4 hemill), flúkónazóls (miðlungs CYP3A4 og öflugur CYP2C19 hemill), takrólímus (vægur CYP3A4 hemill) og ciklósporíns (miðlungs CYP3A4 hemill) jók AUC fyrir tofacitinib, en rifampicín (öflugur CYP virkir) minnkaði AUC fyrir tofacitinib. Samtímisgjöf tofacitinibs með öflugum CYP virkjum (t.d. rifampicíni) getur valdið því að klínísk svörun hverfi eða minnki (sjá mynd 1). Ekki er mælt með gjöf öfluga CYP3A4 virkja samtímis tofacitinibi. Samtímisgjöf ketókónazóls og flúkónazóls jók C_{max} fyrir tofacitinib, en takrólímus, ciklósporín og rifampicín minnkuðu C_{max} fyrir tofacitinib. Samhliðagjöf með MTX 15-25 mg einu sinni í viku hafði engin áhrif á lyfjahvörf tofacitinibs hjá sjúklingum með iktsýki (sjá mynd 1).

Mynd 1. Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tofacitinibs



Ath.: Viðmið er gjöf tofacitinibs eingöngu

^a Minnka skal skammt tofacitinibs í 5 mg (sem filmuhúðuð tafla) einu sinni á dag hjá sjúklingum sem fá 11 mg (sem forðatafla) einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

Möguleg áhrif tofacitinibs á lyfjahvörf annarra lyfja

Samtímisgjöf tofacitinibs hafði engin áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarna til inntöku, levonorgestrels og etínýl estradíóls, hjá heilbrigðum kvenkyns sjálfbóðaliðum.

Hjá sjúklingum með iktsýki minnkaði samtímisgjöf tofacitinibs og MTX 15-25 mg einu sinni í viku bæði AUC og C_{max} fyrir MTX um 10% og 13%, í þessari röð. Minnkun útsetningar fyrir MTX réttlætir ekki breytingar á einstaklingsbundnum skömmtum MTX.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir liggja fyrir um notkun tofacitinibs á meðgöngu. Sýnt hefur verið fram á að tofacitinib valdi vansköpun hjá rottum og kanínum og hafi áhrif á fæðingu og þroska fyrir og eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Til öryggis á ekki að nota tofacitinib á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með tofacitinibi stendur og í minnst 4 vikur eftir síðasta skammt.

Brjóstagjöf

Byggt á birtum gögnum, skilst tofacitinib út í brjóstamjól. Áhrif tofacitinibs á barn á brjósti út frá vísindagreinum og upplýsingum eftir markaðssetningu eru ekki þekkt og takmörkuð við lítinn fjölda tilvika án orsakatengdra aukaverkana. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem höfð eru á brjósti.

Til öryggis á ekki að nota tofacitinib meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum áhrifum á frjósemi í mönnum. Hjá rottum skerti tofacitinib frjósemi kvendýra en ekki karldýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tofacitinib hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Iktsýki

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4). Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar voru algengustu alvarlegu sýkingarnar sem tilkynnt var um við notkun tofacitinibs lungnabólga (1,7%), ristill (0,6%), þvagfærasýking (0,4%), húðbeðsbólga (0,4%), sarpbólga (0,3%) og botnlangabólga (0,2%). Meðal tækifærissýkinga hefur verið tilkynnt um berkla og aðrar mýkóbakteríusýkingar, sætumyglusveppasýkingu (cryptococcus), váfumygla (histoplasmosis), hvítsveppasýkingu í vélinda, ristil í mörgum húðgeirum, cýtómegalóveirusýkingu, BK veirusýkingar og hvanneyrarveiki (listeriosis) við notkun tofacitinibs. Hjá sumum sjúklingum hefur komið fram dreifður fremur en staðbundinn sjúkdómur. Aðrar alvarlegar sýkingar sem ekki var tilkynnt um í klínískum rannsóknum geta einnig komið fram (t.d. þekjumygla (coccidioidomycosis)).

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar á fyrstu 3 mánuðum tvíblindu samanburðarrannsókna með lyfleysu eða metótrexati, voru höfuðverkur (3,9%), sýkingar í efri öndunarvegi (3,8%), veirusýking í efri öndunarvegi (3,3%), niðurgangur (2,9%), ógleði (2,7%) og háþrýstingur (2,2%).

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana á fyrstu 3 mánuðum í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu og MTX var 3,8% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib. Algengustu sýkingarnar sem ollu því að meðferð var hætt á fyrstu 3 mánuðum klínísku samanburðarrannsókna voru ristill (0,19%) og lungnabólga (0,15%).

Sóragigt

Á heildina litið voru öryggisupplýsingarnar sem fram komu hjá sjúklingum með virka sóragigt sem fengu meðferð með tofacitinibi í samræmi við öryggi sem sást hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Hryggikt

Á heildina litið voru öryggisupplýsingarnar sem fram komu hjá sjúklingum með virka hryggikt sem fengu meðferð með tofacitinibi í samræmi við öryggi sem sást hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem fram koma í töflunni hér fyrir neðan eru úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt, hryggikt og sáraristilbólgu og eru settar fram eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Tafla 7: Aukaverkanir

Lífæraflokkur	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Koma örsjalda fyrir <1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga Inflúensa Ristill Þvagfærasýking Skútabólga Berkjubólga Nefkoksbólga Kokbólga	Berklar Sarpbólga Nýra- og skjóðubólga Húðbeðsbólga Herpes simplex Maga- og garnabólga vegna veirusýkingar Veirusýking	Blóðeitrun Þvagsýklasótt Dreifðir berklar Bakteríublóðsmit <i>Pneumocystis jirovecii</i> lungnabólga Lungnabólga vegna pneumókokkasýk ingar Lungnabólga vegna bakteríusýkingar Cýtómeгалóveiru sýking Liðbólga vegna bakteríusýkingar	Berklar í miðtaugakerfi Heilahimnubólga vegna sætumyglu Drepfellsbólga Bakteríublóðsmit vegna stafilókokka Heilabólga <i>Mycobacterium avium</i> fjölpætt sýking Óhefðbundin sýking af völdum mýkóbakteríusýk la	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)		Lungnakrabbamein Húðkrabbamein önnur en sortuæxli	Eitilfrumuæxli		
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafeð Blóðleysi	Hvítfrumnafeð Daufkyrningafeð			
Ónæmiskerfi					Ofnæmi* Ofnæmisbjúgur* Ofsakláði*
Efnaskipti og næring		Blóðfituröskun (dyslipidaemia) Blóðfituaukning Ofþornun			
Geðræn vandamál		Svefnleysi			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Náladofi			
Hjarta		Hjartadrep			
Æðar	Háþrýstingur	Segarek í bláæðum**			
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mæði Stífla í ennisholum			
Meltingarfær i	Kviðverkur Uppköst Niðurgangur Ógleði Magabólga Meltingartruflanir				
Lifur og gall		Fituhrörnun í lifur Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði Hækkuð gildi transamínasa í blóði Hækkað gildi gamma glútamýl- transferasa í blóði	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa		
Húð og undirhúð	Útbrot Þrymlabólur	Róði Kláði			

Líffæraflokkur	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Koma örsjalda fyrir <1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Liðbólga Sinarbólga	Verkur í vöðvum og beinum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur í útlimum	Sóttthiti Þreyta			
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði	Hækkað gildi kreatíníns í blóði Hækkað gildi kólesteróls í blóði Hækkað gildi LDL-kólesteróls í blóði Þyngdaraukning			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Liðbandstogun Vöðvatogun			

*Aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu

**Segarek í bláæðum nær yfir lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum og segamyndun í sjónubláæð

Lýsing á völdum aukaverkunar

Segarek í bláæðum

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N = 4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin og skammtaháð tíðni segareks í bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitiní samandið við TNF-hemla (sjá kafla 5.1). Meirihluti þessara atvika var alvarlegur og sum ollu dauða. Tíðni (95% CI) lungnasegareks fyrir tofacitiní 5 mg tvisvar á dag var 0,17 (0,08-0,33), fyrir tofacitiní 10 mg tvisvar á dag 0,50 (0,32-0,74) og fyrir TNF-hemla 0,06 (0,01-0,17) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár. Samandið við TNF-hemla var áhættuhlutfall (HR) fyrir lungnasegarek 2,93 (0,79-10,83) fyrir tofacitiní 5 mg tvisvar á dag og 8,26 (2,49; 27,43) fyrir tofacitiní 10 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.1). Hjá sjúklingum sem fengu tofacitiní þar sem sást lungnasegarek var meirihlutinn (97%) með áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum.

Hryggikt

Í sameinuðum 2. og 3. stigs slembiröðuðum samandiðarrannsóknum komu engin tilvik fram um segarek í bláæðum hjá 420 sjúklingum (233 sjúklingaár í eftirliti) sem fengu tofacitiní í allt að 48 vikur.

Sýkingar almennt

Iktsýki

Í klínískum 3. stigs samanburðarrannsóknunum, var tíðni sýkinga á 0-3 mánaða tímabili í hópnum sem fengu einlyfjameðferð með tofacitinibi, 16,2% (100 sjúklingar) í hópnum sem fékk 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag (samts 616 sjúklingar) og 17,9% (115 sjúklingar) í hópnum sem fékk 10 mg tvisvar á dag (samts 642 sjúklingar), samanborið við 18,9% (23 sjúklingar) í hópnum sem fékk lyfleysu (samts 122 sjúklingar). Í klínískum 3. stigs samanburðarrannsóknunum þar sem lyfið var gefið ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, var tíðni sýkinga á 0-3 mánaða tímabili í hópnum sem fengu tofacitinib ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 21,3% (207 sjúklingar) í hópnum sem fékk 5 mg tvisvar á dag (samts 973 sjúklingar) og 21,8% (211 sjúklingar) í hópnum sem fékk 10 mg tvisvar á dag (samts 969 sjúklingar), samanborið við 18,4% (103 sjúklingar) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (samts 559 sjúklingar).

Algengustu sýkingarnar sem tilkynnt var um voru sýkingar í efri öndunarfærum (3,7%) og nefkoksþólga (3,2%).

Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar (samts 4.867 sjúklingar) var heildartíðni sýkinga með tofacitinibi 46,1 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár (43,8 og 47,2 sjúklingar með tilvik fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð). Hjá sjúklingum (samts 1.750) sem fengu einlyfjameðferð, var tíðnin 48,9 og 41,9 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð. Hjá sjúklingum (samts 3.117) sem fengu lyfið ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, var tíðnin 41,0 og 50,3 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð.

Hryggikt

Í sameinuðu 2. og 3. stigs klínísku rannsóknunum, á samanburðartímabilinu með lyfleysu í allt að 16 vikur, var tíðni sýkinga í hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (185 sjúklingar) 27,6% og tíðni hjá hópnum sem fékk lyfleysu (187 sjúklingar) 23,0%. Í sameinuðu 2. og 3. stigs klínískum rannsóknunum var tíðni sýkinga 35,1% hjá þeim 316 sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í allt að 48 vikur.

Alvarlegar sýkingar

Iktsýki

Í 6 mánaða og 24 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum, var tíðni alvarlegra sýkinga hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 5 mg tofacitinibi tvisvar á dag 1,7 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár. Í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 10 mg tofacitinibi tvisvar á dag var tíðnin 1,6 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár, 0 tilvik á hver 100 sjúklingsár í lyfleysuhópnum og 1,9 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár í MTX hópnum.

Í rannsóknunum sem stóðu í 6, 12 eða 24 mánuði var tíðni alvarlegra sýkinga í hópnum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 3,6 og 3,4 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár, í þessari röð, samanborið við 1,7 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi.

Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar var heildartíðni alvarlegra sýkinga 2,4 og 3,0 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár hjá hópnum sem fengu tofacitinib 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru meðal annars lungnabólga, ristill, þvagfærasýking, húðbeðsbólga, maga- og garnabólga og sarþbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga (sjá kafla 4.4).

Í umfangsmikilli (N = 4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin og skammtaháð tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.4).

Tíðni (95% CI) alvarlegra sýkinga fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag var 2,86 (2,41; 3,37), fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag 3,64 (3,11; 4,23) og fyrir TNF-hemla 2,44 (2,02; 2,92) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár. Samanborið við TNF-hemla var áhættuhlutfall (HR) fyrir alvarlegar sýkingar 1,17 (0,79; 1,50) fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og 1,48 (1,17; 1,87) fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Hryggikt

Í sameinuðum 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum kom fram eitt tilvik um alvarlega sýkingu (bakteríulaus mengisbólga) en það þýðir tíðni sem nemur 0,43 sjúklingum á hver 100 sjúklingaár hjá þeim 316 sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í allt að 48 vikur.

Alvarlegar sýkingar hjá öldruðum

Meðal þeirra 4.271 sjúklinga sem tóku þátt í rannsóknum I-VI á iktsýki (sjá kafla 5.1), voru samtals 608 sjúklingar með iktsýki 65 ára og eldri, þar með taldir 85 sjúklingar 75 ára og eldri. Tíðni alvarlegra sýkinga meðal sjúklinga meðhöndlaðir með tofacitinibi sem voru 65 ára og eldri var hærri en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára (4,8 á hver 100 sjúklingaár á móti 2,4 á hver 100 sjúklingaár, í þessari röð).

Í umfangsmikilli (N = 4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum 65 ára og eldri fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag samanborið við TNF-hemla og tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4). Tíðni (95% CI) alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum ≥ 65 ára var 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) og 3,73 (2,81; 4,85) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla, talið upp í sömu röð.

Sammanborið við TNF-hemla var áhættuhlutfall (HR) fyrir alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum ≥ 65 ára 1,08 (0,74; 1,58) og 1,55 (1,10; 2,19) fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, talið upp í sömu röð.

Alvarlegar sýkingar úr öryggisrannsókn án inngríps eftir veitingu markaðsleyfis

Upplýsingar fengnar úr skrá (US Corrona) yfir sjúklinga með iktsýki, í öryggisrannsókn án inngríps eftir veitingu markaðsleyfis, þar sem tofacitinib var metið hafa sýnt tölulega hærri tíðni alvarlegra sýkinga fyrir 11 mg forðatöflu einu sinni á dag miðað við 5 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á dag. Árlegt nýgengi (crude incidence rate) (95% CI) (þ.e. ekki leiðrétt fyrir aldur eða kyn) tiltækt fyrir hvort lyfjaformið fyrir sig 12 mánuðum eftir upphaf meðferðar var 3,45 (1,93; 5,69) og 2,78 (1,74; 4,21) og við 36 mánuði 4,71 (3,08; 6,91) og 2,79 (2,01; 3,77) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár hjá hópunum sem fengu 11 mg forðatöflu einu sinni á dag og 5 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á dag, talið upp í sömu röð. Óleiðrétt áhættuhlutfall var 1,30 (95% CI: 0,67; 2,50) við 12 mánuði og 1,93 (95% CI: 1,15; 3,24) við 36 mánuði fyrir 11 mg forðatöflu einu sinni á dag samanborið við 5 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á dag. Upplýsingarnar byggja á fáum sjúklingum með atvik með hlutfallslega stórt öryggisbil og takmarkaðan eftirfylgnitíma.

Veiruendurvirkjun

Sjúklingar sem fá meðferð með tofacitinibi og eru japanskir eða kóreskir, eða sjúklingar sem hafa verið lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) eða sjúklingar með heildarfjölda eítílfrumna minni en 1.000 frumur/mm³ eða sjúklingar sem fá meðferð með 10 mg tvisvar á dag geta verið í aukinni hættu á að fá ristil (sjá kafla 4.4).

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, kom fram hækkað hlutfall ristils hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla. Nýgengishlutfall (95% öryggisbil) ristils fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla var 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57), og 1,18 (0,90; 1,52) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð.

Rannsóknarniðurstöður

Eitilfrumur

Í klínísku samanburðarrannsóknunum á iktsýki kom fram staðfest fækkun á heildarfjölda eitilfrumna í minni en 500 frumur/mm³ hjá 0,3% sjúklinga og heildarfjöldi eitilfrumna á bilinu 500 til 750 frumur/mm³ hjá 1,9% sjúklinga, samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag.

Í þýðinu með iktsýki sem notað var til að meta langtímaöryggi kom fram staðfest fækkun á heildarfjölda eitilfrumna í minna en 500 frumur/mm³ hjá 1,3% sjúklinga og heildarfjöldi eitilfrumna á bilinu 500 til 750 frumur/mm³ hjá 8,4% sjúklinga, samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag.

Staðfestur heildarfjöldi eitilfrumna sem var minni en 750 frumur/mm³ tengdist aukinni tíðni alvarlegra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Daufkynningar

Í klínísku samanburðarrannsóknunum á iktsýki kom fram staðfest fækkun daufkynninga undir 1.000 frumur/mm³ hjá 0,08% sjúklinga samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag. Engin tilvik um staðfesta fækkun daufkynninga undir 500 frumur/mm³ kom fram hjá neinum meðferðarhópi. Engin skýr tengsl voru milli daufkynningafæðar og alvarlegra sýkinga.

Í þýðinu með iktsýki sem notað var til að meta langtímaöryggi var mynstur og tíðni staðfestrar fækkunar daufkynninga í samræmi við það sem kom fram í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá kafla 4.4).

Blóðflögur

Sjúklingar í 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknunum (iktsýki, sóragigt, hryggikt) þurftu að vera með blóðflagnafjölda ≥ 100.000 frumur/mm³ til að koma til greina til þátttöku í rannsóknunum og því eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með blóðflagnafjölda < 100.000 frumur/mm³ áður en meðferð með tofacitinibi er hafin.

Mælingar lifrarensíma

Staðfest hækkun gilda lifrarensíma í meira en þrisvar sinnum efri eðlileg mörk kom sjaldan fram hjá sjúklingum með iktsýki. Hjá þeim sjúklingum þar sem gildi lifrarensíma hækkuðu olli breyting á meðferð, svo sem að minnka skammta sjúkdómstemprandi gigtarlyfja sem gefin eru samtímis, að gera hlé á gjöf tofacitinibs eða minnka skammta af tofacitinibi, lækkun gilda lifrarensíma eða breytingu í eðlilegt horf.

Í samanburðarluta 3. stigs rannsóknarinnar á iktsýki á einlyfjameðferð (0-3 mánuðir) (rannsókn I, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,65% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,41% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Í þessari rannsókn sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,65% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,41% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í 3. stigs rannsókn á iktsýki á einlyfjameðferð (0-24 mánuðir) (rannsókn VI, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 7,1% í hópnum sem fékk MTX, 3,0% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 3,0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Í þessari rannsókn sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 3,3% í hópnum sem fékk MTX, 1,6% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 1,5% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í samanburðarluta 3. stigs rannsókna á iktsýki þar sem sjúklingar fengu einnig sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) (0-3 mánuðir) (rannsókn II-V, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 0,9% í hópnum sem fékk lyfleysu, 1,24% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 1,14% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Í

Þessum rannsóknum sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 0,72% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,5% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 0,31% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í langtíma framhaldsrannsóknum á iktsýki á einlyfjameðferð sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,1% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 1,4% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá <1,0%, bæði í hópnum sem fékk 5 mg af tofacitinibi tvisvar á dag og hópnum sem fékk 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag.

Í langtíma framhaldsrannsóknum á iktsýki þar sem sjúklingar fengu einnig sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,8% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 1,6% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá < 1,0%, bæði í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, sást hækkun á gildi ALAT um eða umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 6,01%, 6,54% og 3,77% sjúklinga sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla, talið upp í sömu röð. Hækkun á gildi ASAT um eða umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá 3,21%, 4,57% og 2,38% sjúklinga sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla, talið upp í sömu röð.

Lípið

Hækkun á lípíðbreytum (heildarkólesteról, LDL-kólesteról, HDL-kólesteról, þriglýseríð) var fyrst metin 1 mánuði eftir fyrsta skammt af tofacitinibi í tvíblindum samanburðarrannsóknum á iktsýki. Hækkanir komu fram á þessum tímapunkti og héldust stöðugar eftir það.

Breytingar á lípíðbreytum frá upphafi til rannsóknarloka (6-24 mánuðir) í klínískum samanburðarrannsóknum á iktsýki eru teknar saman hér fyrir neðan:

- Meðalgildi LDL-kólesteróls hækkaði um 15% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 20% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 12 mánuði, og um 16% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 19% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 24 mánuði.
- Meðalgildi HDL-kólesteróls hækkaði um 17% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 18% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 12 mánuði, og um 19% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 20% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 24 mánuði.

Þegar meðferð með tofacitinibi var hætt lækkuðu lípíðgildi aftur í upphafsgildi.

Meðalgildi hlutfalla milli LDL-kólesteróls/HDL-kólesteróls og milli apólípópróteins B (ApoB)/ApoA1 voru að mestu óbreytt hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tofacitinibi.

Í klínískri samanburðarrannsókn á iktsýki dró úr hækkaða gildi LDL-kólesteróls og ApoB niður í upphafsgildi þegar meðferð með statínlyfjum var beitt.

Í þýðum með iktsýki sem notuð voru til að meta langtímaöryggi hélst hækkun lípíðbreyta í samræmi við það sem fram kom í klínískum samanburðarrannsóknum.

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, komu fram breytingar á lípíðbreytum frá upphafi eftir 24 mánuði sem eru teknar saman hér fyrir neðan:

- Meðalgildi LDL-kólesteróls hækkaði um 13,80%, 17,04% og 5,50% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemil, talið upp í sömu röð, eftir 12 mánuði. Eftir 24 mánuði var hækkunin 12,71%, 18,14% og 3,64%, talið upp í sömu röð,
- Meðalgildi HDL-kólesteróls hækkaði um 11,71%, 13,63% og 2,82% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemil, talið upp í sömu röð, eftir 12 mánuði. Eftir 24 mánuði var hækkunin 11,58%, 13,54% og 1,42%, talið upp í sömu röð.

Hjartadrep

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N=4362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, var nýgengishlutfall (95% öryggisbil) hjartadreps, sem ekki var banvænt, fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53), og 0,16 (0,07; 0,31) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð. Tilkynnt var um nokkur dauðsföll vegna hjartadreps með svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi og með TNF-hemlum (sjá kafla 4.4 og 5.1). Í rannsókninni var krafa um að minnsta kosti 1500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár.

Illkynja sjúkdómar fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N=4362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, var nýgengishlutfall (95% öryggisbil) lungnakrabbameins fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51), og 0,13 (0,05; 0,26) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.4 og 5.1). Í rannsókninni var krafa um að minnsta kosti 1500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár.

Nýgengishlutfall (95% öryggisbil) eitilfrumuæxli fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla var 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24), og 0,02 (0,00; 0,10) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun verður er mælt með því að fylgst sé með sjúklingnum vegna merkja og einkenna um aukaverkanir. Ekki er til sérstakt mótlyf við ofskömmtnun með tofacitinibi. Meðferð skal miðast við einkenni og vera til stuðnings.

Gögn um lyfjahvörf stakra skammta til og með 100 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að meira en 95% af gefnum skammti skiljist út innan 24 klukkustunda.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, Jak-hemlar; ATC-flokkur: L04AF01

Verkunarháttur

Tofacitinib er öflugur, sértækur hemill á ensím úr hópi Janus kínasa (JAK). Í ensímmælingum hamlar tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3, og að minna leyti TyK2. Aftur á móti er tofacitinib mjög sértækt gagnvart öðrum kínösum í genamengi manna. Í mannafrumum sýnir tofacitinib sértækni eftir virkni, þannig að það hamlar frekar boðum frá cýtókín viðtökum úr tveimur ólíkum einingum sem tengjast JAK3 og/eða JAK1 en boðum frá cýtókín viðtökum sem miðla boðum gegnum JAK2 pör. Hömlun tofacitinibs á JAK1 og JAK3 veiklar boðmiðlun með interleukinum (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferonum af gerð I og gerð II, sem leiðir til breytinga á ónæmis- og bólguviðbrögðum.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með iktsýki var meðferð í allt að 6 mánuði með tofacitinibi tengd skammtaháðri fækkun CD16/56+ náttúrulegra drápsfrumna í blóði og náði fækkunin áætluðu hámarki u.þ.b. 8-10 vikum eftir upphaf meðferðar. Þessar breytingar gengu yfirleitt til baka innan 2-6 vikna eftir að meðferð var hætt. Meðferð með tofacitinibi var tengd skammtaháðri fjölgun B frumna. Breytingar á fjölda T-eitilfrumna og undirhópa T-eitilfrumna í blóði (CD3+, CD4+ og CD8+) voru litlar og breytilegar.

Eftir langtímameðferð (meðallengd tofacitinibs meðferðar u.þ.b. 5 ár) var miðgildi fækkunar eitilfrumna frá upphafi meðferðar 28% fyrir CD4+ frumur og 27% fyrir CD8+ frumur. Andstætt fækkun sem kom fram eftir skammtímameðferð fjölgaði CD16/56+ náttúrulegum drápsfrumum að miðgildi um 73% frá upphafi meðferðar. Fjöldi CD19+ B frumna jókst ekki frekar eftir langtímameðferð með tofacitinibi. Allar þessar breytingar á undirhópum eitilfrumna nálgudust aftur upphafsgildi þegar meðferð var hætt tímabundið. Engar vísbendingar voru um að samband sé milli alvarlegra sýkinga, tækifærissýkinga eða ristils og fjölda eitilfrumna í mismunandi undirhópum (sjá kafla 4.2 um eftirlit með heildarfjölda eitilfrumna).

Breytingar á heildarstyrk IgG, IgM og IgA í sermi á 6 mánaða tímabili með gjöf tofacitinibs hjá sjúklingum með iktsýki voru litlar, ekki skammtaháðar og svipaðar þeim sem sáust með lyfleysu, sem bendir til skorts á altækri vessabundinni bælingu.

Eftir meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með iktsýki kom fram hröð lækkun á gildi CRP (C-reactive protein) í sermi og hélst hún meðan á skammtagjöf stóð. Breytingar á gildi CRP sem fram komu við meðferð með tofacitinibi ganga ekki að fullu til baka innan 2 vikna eftir að lyfjagjöf er hætt, sem bendir til lengri endingar lyfhrifa en helmingunartíma.

Rannsóknir á bóluefnum

Í klíniskri samanburðarrannsókn á sjúklingum með iktsýki sem hófu meðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag eða lyfleysu, var fjöldi þeirra sem svöruðu inflúensubóluefni svipaður í báðum hópum: tofacitinib (57%) og lyfleysa (62%). Með pneumókokkafjölsykrubóluefni var fjöldi þeirra sem svöruðu eftirfarandi: 32% hjá sjúklingum sem fengu bæði tofacitinib og MTX; 62% hjá þeim sem fengu tofacitinib einlyfjameðferð; 62% hjá þeim sem fengu MTX einlyfjameðferð og 77% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Klínískt mikilvægi þessara upplýsinga er ekki þekkt, hins vegar fengust svipaðar niðurstöður í annarri rannsókn á inflúensubóluefni og pneumókokkafjölsykrubóluefni hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag til lengri tíma.

Gerð var samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem einnig fengu MTX og voru bólusettir með veikluðu herpesveirubóluefni 2 til 3 vikum áður en þeir hófu 12 vikna meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag eða lyfleysu. Fram komu vísbendingar um vessabundna og frumubundna svörun

gegn hlaupabóluveiru (VZV), bæði hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib og lyfleysu eftir 6 vikur. Þessi svörun var svipuð og sú sem fram kom hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum 50 ára og eldri. Hjá sjúklingi með enga sögu um hlaupabólusmit og engin hlaupabólumótefni í upphafi kom fram sýking með hlaupabólustofninum í bóluefninu 16 dögum eftir bólusetningu. Notkun tofacitinibs var hætt og sjúklingurinn náði sér eftir meðferð með hefðbundnum skömmtum af veirulyfjum. Þessi sjúklingur sýndi síðar kröftuga en síðkomna vessabundna og frumubundna svörun við bóluefninu (sjá kafla 4.4).

Verkun og öryggi

Iktsýki

Verkun og öryggi tofacitinib filmuhúðaðra taflna var metið í 6 slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum eldri en 18 ára með virka iktsýki greinda samkvæmt viðmiðum American College of Rheumatology (ACR). Í töflu 8 koma fram upplýsingar um viðkomandi rannsóknarsnið og einkenni þýðis.

Tafla 8: 3. stigs klínískar rannsóknir á tofacitinibi 5 mg og 10 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum með iktsýki

Rannsóknir	Rannsókn I (ORAL Solo)	Rannsókn II (ORAL Sync)	Rannsókn III (ORAL Standard)	Rannsókn IV (ORAL Scan)	Rannsókn V (ORAL Step)	Rannsókn VI (ORAL Start)	Rannsókn VII (ORAL Strategy)
Þýði	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Höfðu ekki áður fengið MTX ^a	MTX-IR
Samanburður	Lyfleysa	Lyfleysa	Lyfleysa	Lyfleysa	Lyfleysa	MTX	MTX, ADA
Samhliða meðferð	Engin ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Engin ^b	3 samhliða hópar: • Tofacitinib einlyfjameðferð • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Lykilatriði	Einlyfjameðferð	Ýmis csDMARD	Virkur samanburður (adalimumab)	Röntgen	TNFi-IR	Einlyfjameðferð, samanburður við virkt efni (MTX), röntgen	Tofacitinib með og án MTX samanborið við ADA með MTX
Fjöldi sjúklinga sem fengu meðferð	610	792	717	797	399	956	1.146
Heildartími rannsókna	6 mánuðir	1 ár	1 ár	2 ár	6 mánuðir	2 ár	1 ár
Sameiginlegir aðalendapunktur fyrir verkun ^c	Mánuður 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)<2,6	Mánuður 6: ACR20 DAS28-4(ESR)<2,6 Mánuður 3: HAQ-DI	Mánuður 6: ACR20 DAS28-4(ESR)<2,6 Mánuður 3: HAQ-DI	Mánuður 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR)<2,6 Mánuður 3: HAQ-DI	Mánuður 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)<2,6	Mánuður 6: mTSS ACR70	Mánuður 6: ACR50
Tími sem skylt var að færa þá sem fengu lyfleysu yfir á meðferð með tofacitinibi 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag	Mánuður 3	Mánuður 6 (þeir sem fengu lyfleysu og voru með <20% fækkun bólginna og aumra liða voru færðir yfir á tofacitinib í mánuði 3)			Mánuður 3	Á ekki við	Á ekki við

^a. ≤3 vikulegir skammtar (höfðu ekki áður fengið MTX).

^b. Malaríulyf voru leyfð.

^c. Sameiginlegir aðalendapunktur voru sem hér segir: meðalbreyting frá upphafi á mTSS; hlutfall þátttakenda sem náðu ACR20 eða ACR70 svörun; meðalbreyting frá upphafi á HAQ-DI; hlutfall þátttakenda sem náðu DAS28-4(ESR) <2,6 (sjúkdómshlé).

mTSS=aðlagður Sharp heildarmælikvarði (modified Total Sharp Score), ACR20(70)=American College of Rheumatology ≥20% (≥70%) framfarir, DAS28=mælikvarði sjúkdómsvirkni (Disease Activity Score) 28 liðir, ESR=blóðsökk, HAQ-DI=mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD=sjúkdómstemprandi gigtarlyf (disease-modifying antirheumatic drug), IR=ófullnægjandi svörun (inadequate responder), csDMARD=hefðbundið, samtengt sjúkdómstemprandi gigtarlyf (conventional synthetic DMARD), TNFi=TNF hemill (tumour necrosis factor inhibitor), ADA=adalimumab, MTX=metótrexat

Klínísk svörun

ACR-svörun

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með tofacitinibi sem náði ACR20, ACR50 og ACR70 svörun í rannsóknunum ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start og ORAL Strategy kemur fram í töflu 9. Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu meðferð með annaðhvort 5 mg eða 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag með tölfraðilega marktækt betra ACR20, ACR50 og ACR70 svörunarhlutfall í mánuði 3 og mánuði 6 en sjúklingar sem fengu lyfleysu (og sjúklingar sem fengu MTX í ORAL Start rannsókninni).

Meðan á ORAL Strategy rannsókninni stóð var svörun við tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX tölulega svipuð samanborið við adalimumab 40 mg + MTX og í báðum tilvikum hærri en með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Meðferðaráhrif voru sambærileg hjá sjúklingum óháð stöðu gigtarþáttar, aldri, kyni, kynþætti eða sjúkdómsstöðu. Tími þar til áhrifin komu í ljós var stuttur (allt niður í viku 2 í rannsóknum ORAL Solo, ORAL Sync og ORAL Step) og svörunin hélt áfram að aukast eftir því sem leið á meðferðina. Líkt og með ACR heildarsvörun hjá sjúklingum sem fengu 5 mg eða 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag, voru bötnuðu allir þættir ACR svörunar frá upphafi meðferðarinnar, þar með talið: fjöldi aumra og bólginna liða; heildarmat sjúklings og læknis; mælikvarði á fötlun; mat á verkjum og CRP, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt MTX eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknum.

Tafla 9: Hlutfall (%) sjúklinga með ACR svörun

ORAL Solo: ófullnægjandi svörun við DMARD					
Endapunktur	Tími	Lyfleysa N=122	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag einyljameðferð N=241		Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag einyljameðferð N=243
ACR20	Mánuður 3	26	60***		65***
	Mánuður 6	Á ekki við	69		71
ACR50	Mánuður 3	12	31***		37***
	Mánuður 6	Á ekki við	42		47
ACR70	Mánuður 3	6	15*		20***
	Mánuður 6	Á ekki við	22		29
ORAL Sync: ófullnægjandi svörun við DMARD					
Endapunktur	Tími	Lyfleysa + DMARD(s) N=158	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + DMARD(s) N=312		Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + DMARD(s) N=315
ACR20	Mánuður 3	27	56***		63***
	Mánuður 6	31	53***		57***
	Mánuður 12	Á ekki við	51		56
ACR50	Mánuður 3	9	27***		33***
	Mánuður 6	13	34***		36***
	Mánuður 12	Á ekki við	33		42
ACR70	Mánuður 3	2	8**		14***
	Mánuður 6	3	13***		16***
	Mánuður 12	Á ekki við	19		25
ORAL Standard: ófullnægjandi svörun við MTX					
Endapunktur	Tími	Lyfleysa N=105	Tofacitinib tvisvar á dag + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20			5 mg N=198	10 mg N=197	
	Mánuður 3	26	59***	57***	56***
	Mánuður 6	28	51***	51***	46**
	Mánuður 12	Á ekki við	48	49	48
ACR50	Mánuður 3	7	33***	27***	24***
	Mánuður 6	12	36***	34***	27**
	Mánuður 12	Á ekki við	36	36	33
ACR70	Mánuður 3	2	12**	15***	9*
	Mánuður 6	2	19***	21***	9*
	Mánuður 12	Á ekki við	22	23	17
ORAL Scan: ófullnægjandi svörun við MTX					
Endapunktur	Tími	Lyfleysa + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX N=316		Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX N=309
ACR20	Mánuður 3	27	55***		66***
	Mánuður 6	25	50***		62***
	Mánuður 12	Á ekki við	47		55
	Mánuður 24	Á ekki við	40		50
ACR50	Mánuður 3	8	28***		36***
	Mánuður 6	8	32***		44***
	Mánuður 12	Á ekki við	32		39
	Mánuður 24	Á ekki við	28		40
ACR70	Mánuður 3	3	10**		17***

	Mánuður 6	1	14***	22***
	Mánuður 12	Á ekki við	18	27
	Mánuður 24	Á ekki við	17	26
ORAL Step: ófullnægjandi svörun við TNF hemli				
Endapunktur	Tími	Lyfleysa + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX N=134
ACR20	Mánuður 3	24	41*	48***
	Mánuður 6	Á ekki við	51	54
ACR50	Mánuður 3	8	26***	28***
	Mánuður 6	Á ekki við	37	30
ACR70	Mánuður 3	2	14***	10*
	Mánuður 6	Á ekki við	16	16
ORAL Start: höfðu ekki áður fengið MTX				
Endapunktur	Tími	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag einlyfjameðferð N=370	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag einlyfjameðferð N=394
ACR20	Mánuður 3	52	69***	77***
	Mánuður 6	51	71***	75***
	Mánuður 12	51	67**	71***
	Mánuður 24	42	63***	64***

ACR50	Mánuður 3	20	40***	49***
	Mánuður 6	27	46***	56***
	Mánuður 12	33	49**	55***
	Mánuður 24	28	48***	49***
ACR70	Mánuður 3	5	20***	26***
	Mánuður 6	12	25***	37***
	Mánuður 12	15	28**	38***
	Mánuður 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: ófullnægjandi svörun við MTX				
Endapunktur	Tími	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N=384	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Mánuður 3	62,50	70,48†	69,17
	Mánuður 6	62,84	73,14†	70,98
	Mánuður 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Mánuður 3	31,51	40,96†	37,31
	Mánuður 6	38,28	46,01†	43,78
	Mánuður 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Mánuður 3	13,54	19,41†	14,51
	Mánuður 6	18,23	25,00†	20,73
	Mánuður 12	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

***p<0,0001 borið saman við lyfleysu (borið saman við MTX í ORAL Start rannsókninni)

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX borið saman við tofacitinib 5 mg fyrir ORAL Strategy (eðlileg p-gildi án aðlögunar vegna fjölpátta samanburðar)

QOW=aðra hverja viku, N=fjöldi greindra, ACR20/50/70= American College of Rheumatology ≥20, 50, 70% framfarir, MTX=metótrexat.

DAS28-4(ESR) svörun

Sjúklingar í 3. stigs rannsóknum voru með meðal sjúkdómssvirkniskor (DAS28-4[ESR]) 6,1-6,7 í upphafi. Marktækt meiri lækkun DAS28-4(ESR) frá upphafsgildi (meðalframfarir), um 1,8-2,0 og 1,9-2,2, kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5 mg og 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag, í þessari röð, en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,7-1,1) í mánuði 3. Hlutfall sjúklinga sem náðu klínísku sjúkdómshléi samkvæmt DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) í ORAL Step, ORAL Sync og ORAL Standard rannsóknunum er sýnt í töflu 10.

Tafla 10: Fjöldi (%) einstaklinga sem náðu DAS28-4(ESR) < 2,6 sjúkdómshléi eftir 3 og 6 mánuði

	Tími	N	%
ORAL Step: ófullnægjandi svörun við TNF hemli			
Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX	Mánuður 3	133	6
Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX	Mánuður 3	134	8*
Lyfleysa + MTX	Mánuður 3	132	2
ORAL Sync: ófullnægjandi svörun við DMARD			
Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Mánuður 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag	Mánuður 6	315	11***
Lyfleysa	Mánuður 6	158	3

	Tími	N	%
ORAL Standard: ófullnægjandi svörun við MTX			
Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX	Mánuður 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX	Mánuður 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Mánuður 6	199	6*
Lyfleysa + MTX	Mánuður 6	105	1

* $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$ borið saman við lyfleysu, SC=undir húð, QOW=aðra hverja viku, N=fjöldi greindra, DAS28=mælikvarði sjúkdómsvirkni (Disease Activity Score) 28 liðir, ESR=blóðsökk.

Svörun með geislagreiningu

Í ORAL Scan og ORAL Start rannsóknunum var bæling framvindu liðskemmda metin með röntgenmyndatöku og tjáð sem meðalbreyting frá upphafi á mTSS og þáttum þess, úratustigi (erosion score) og liðbilsminnkun í mánuði 6 og 12.

Í ORAL Scan rannsókninni olli tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ásamt MTX marktækt meiri hömlun á framvindu liðskemmda en lyfleysa ásamt MTX í mánuði 6 og 12. Þegar tofacitinib var gefið í skammtinum 5 mg tvisvar á dag ásamt MTX sýndi það svipuð áhrif á meðalframvindu liðskemmda (ekki tölfræðilega marktækt). Greining á úrátu og liðbilsminnkun var í samræmi við heildarniðurstöður.

Í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt MTX var engin framvinda liðskemmda við geislagreiningu (breyting á mTSS $\leq 0,5$) hjá 78% sjúklinga í mánuði 6 samanborið við 89% og 87% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag (ásamt MTX), í þessari röð (árangur í báðum þeim hópum var marktækt betri en hjá þeim sem fengu lyfleysu ásamt MTX).

Í ORAL Start rannsókninni olli tofacitinib einlyfjameðferð marktækt betri hömlun á framvindu liðskemmda en MTX í mánuði 6 og 12 eins og fram kemur í töflu 11, sem hélst einnig í mánuði 24. Greining á úrátu og liðbilsminnkun var í samræmi við heildarniðurstöður.

Í hópnum sem fékk MTX var enginn framvinda liðskemmda við geislagreiningu hjá 70% sjúklinga í mánuði 6 samanborið við 83% og 90% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð. Árangur í báðum þeim hópum var marktækt betri en hjá þeim sem fengu MTX.

Tafla 11: Breytingar skv. geislagreiningu í mánuði 6 og 12

	ORAL Scan: ófullnægjandi svörun við MTX				
	Lyfleysa + MTX N=139 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX N=277 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX Meðalmunur miðað við lyfleysu^b (CI)	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX N=290 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX Meðalmunur miðað við lyfleysu^b (CI)
mTSS ^c					
Upphaf	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mánuður 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)
Mánuður 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: höfðu ekki áður fengið MTX				
	MTX N=168 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N=344 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag Meðalmunur miðað við MTX^d (CI)	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag N=368 Meðaltal (SD)^a	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag Meðalmunur miðað við MTX^d (CI)
mTSS ^c					
Upphaf	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mánuður 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)
Mánuður 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)

^a SD = staðalfrávik^b Mismunur milli meðaltala minnstu fervika (least squares means), tofacitinib mínus lyfleysa (95% CI = 95% öryggismörk)^c Gögn fyrir mánuð 6 og mánuð 12 eru meðalbreyting frá upphafsgildi^d Mismunur milli meðaltala minnstu fervika (least squares means), tofacitinib mínus MTX (95% CI = 95% öryggismörk)*Svörun líkamlegrar virkni og heilsutengdar niðurstöður*

Sýnt var fram á framfarir í líkamlegri virkni með tofacitinibi, einu sér eða ásamt MTX, mælt með HAQ-DI. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag sýndu marktækt meiri framfarir frá upphafi í líkamlegri virkni en þeir sem fengu lyfleysu í mánuði 3 (rannsóknir ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Step) og mánuði 6 (rannsóknir ORAL Sync og ORAL Standard). Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag sýndu marktækt meiri framfarir í líkamlegri virkni en þeir sem fengu lyfleysu strax í viku 2 í ORAL Solo og ORAL Sync rannsóknunum. Breytingar á HAQ-DI frá upphafi í ORAL Standard, ORAL Step og ORAL Sync eru sýndar í töflu 12.

Tafla 12: LS meðalbreyting á HAQ-DI frá upphafi eftir 3 mánuði

Lyfleysa + MTX	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + MTX	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: ófullnægjandi svörun við MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: ófullnægjandi svörun við TNF hemli			
N=118	N=117	N=125	Á ekki við
-0,18	-0,43***	-0,46***	Á ekki við
Lyfleysa + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag + DMARD(s)	
ORAL Sync: ófullnægjandi svörun við DMARD			
N=147	N=292	N=292	Á ekki við
-0,21	-0,46***	-0,56***	Á ekki við

*** $p < 0.0001$, tofacitinib borið saman við lyfleysu + MTX, LS = minnstu ferveik (least squares), N = fjöldi sjúklinga, QOW = aðra hverja viku, HAQ-DI = Mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

Heilsutengd lífsgæði voru metin með Short Form Health Survey (SF-36) spurningalistanum. Sjúklingar sem fengu annaðhvort 5 mg eða 10 mg tofacitinib tvisvar á dag fundu fyrir marktækt meiri framförum frá upphafi en þeir sem fengu lyfleysu á öllum 8 sviðum og samkvæmt niðurstöðum fyrir líkamlega þætti (Physical Component Summary) og andlega þætti (Mental Component Summary) í mánuði 3 í ORAL Solo, ORAL Scan og ORAL Step rannsóknunum. Í ORAL Scan rannsókninni, var meðalframförum samkvæmt SF-36 viðhaldið í 12 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Framfarir varðandi þreytu voru metnar með FACIT-F mælikvarðanum á þreytu hjá fólki í meðferð við langvinnnum sjúkdómum (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) í mánuði 3 í öllum rannsóknum. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag sýndu marktækt meiri framfarir frá upphafi varðandi þreytu en þeir sem fengu lyfleysu í öllum 5 rannsóknum. Í ORAL Standard og ORAL Scan rannsókninni, var meðalframförum samkvæmt FACIT-F viðhaldið í 12 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Framfarir varðandi svefn voru metnar með samantekt á kvörðum I og II (Index I and II summary scales) MOS-Sleep mælikvarðans á svefnvandamál (Medical Outcomes Study Sleep) í mánuði 3 í öllum rannsóknum. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag sýndu marktækt meiri framfarir frá upphafi á báðum kvörðunum en þeir sem fengu lyfleysu í ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Scan rannsóknunum. Í ORAL Standard og ORAL Scan rannsókninni, var meðalframförum samkvæmt báðum mælikvörðunum viðhaldið í 12 mánuði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi.

Ending klínískrar svörunar

Ending verkunar var metin með ACR20, ACR50, ACR70 svörunarhlutfalli í rannsóknum á endingu í allt að tvö ár. Breytingar á meðalgildi HAQ-DI og DAS28-4(ESR) héldust í báðum meðferðarhópum sem fengu tofacitinib til loka rannsóknanna.

Vísbendingar um viðvarandi verkun með tofacitinib meðferð í allt að 5 ár eru einnig fengnar út frá gögnum í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, svo og í fullbúnum opnum langtíma eftirfylgnirannsóknum í allt að 8 ár.

Langtíma samanburðarupplýsingar um öryggi

ORAL Surveillance rannsóknin (A3921133) var umfangsmikil (N=4.362), slembiröðuð rannsókn á öryggi lyfsins eftir markaðssetningu, með samanburði við virkt lyf, hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með minnst einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdómum skilgreindir sem: núverandi reykingar, greindur háþrýstingur, sykursýki, fjölskyldusaga um ótímabæran kransæðasjúkdóm, saga um kransæðasjúkdóm, m.a. saga um enduræðun, kransæðahjáveituaðgerð, hjartadrep, hjartastopp, óstöðuga hjartaöng, brátt kransæðaheilkenni og sjúkdómar utan liðamóta sem tengjast iktsýki, s.s. hnúðar, Sjögren's heilkenni, blóðleysi vegna bólgusvörunar, einkenni í lungum). Meirihluti (meira en 90%) sjúklinga sem fengu tofacitinib sem reyktu eða höfðu áður reykt höfðu gert það í meira en 10 ár og miðgildi var 35,0 og 39,0 reykingaár, talið upp í sömu röð. Skilyrði við inntöku í rannsóknina var að sjúklingar fengju jafnan skammt af metótrexati; aðlögun skammta var leyfileg meðan á rannsókn stóð.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða TNF-hemil (TNF-hemill var annaðhvort etanercept 50 mg einu sinni í viku eða adalimumab 40 mg aðra hverja viku) í hlutfallinu 1:1:1, í opinni rannsókn. Sameiginlegir aðalendapunktur voru metin tilvik illkynja sjúkdóma fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli (NMSC) og metin alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE); uppsöfnuð tíðni og tölfræðilegt mat á endapunktum voru blinduð. Styrkur rannsóknarinnar byggðist á fjölda tilvika (event-powered) og krafðist þess að a.m.k. 1.500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár. Rannsóknarmeðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag var stöðvuð og sjúklingar sem fengu hana skiptu yfir í 5 mg tvisvar á dag vegna skammtaháðra ummerkja um segarek í bláæðum. Fyrir sjúklinga í meðferðarmininum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, voru gögnin sem safnað var fyrir og eftir skammtabreytinguna, greind í upphaflegu slembiröðuð meðferðarhópunum.

Rannsóknin uppfyllti ekki viðmiðið um að vera ekki lakara (non-inferiority criterion) fyrir aðalsamanburð sameinaðra tofacitinib skammta miðað við TNF-hemil þar sem efri mörk 95% öryggisbils áhættuhlutfallsins (HR) var umfram fyrirfram skilgreinda viðmiðið um að vera ekki lakara sem var 1,8 fyrir metin (adjudicated) alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE) og metinn illkynja sjúkdóm fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli.

Niðurstöður metinna alvarlegra hjarta- og æðaatvika (MACE), metinna illkynja sjúkdóma fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli (NMSC) og valinna annarra atvika eru sýndar hér fyrir neðan.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (meðtalið hjartadrep) og segarek í bláæðum

Hjartadrep, sem leiddi ekki til dauða, sást oftast hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil. Fram kom skammtaháð aukning segareks í bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 13: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall alvarlegra hjarta- og æðaatvika, hjartadreps og segareks í bláæðum

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ^a	Sameinað tofacitinib ^b	TNF hemill (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) vs TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Banvænt hjartadrep^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Hjartadrep sem leiddi ekki til dauða^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% CI) vs TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE^d				

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag^a	Sameinað tofacitinib^b	TNF hemill (TNFi)
IR (95% CI) per 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) per 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT^d				
IR (95% CI) per 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^b Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

^c Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 60 daga frá því meðferð var hætt.

^d Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því meðferð var hætt.

Skammstafanir: MACE = alvarleg hjarta- og æðaatvik, VTE = segarek í bláæðum, PE = lungnarek, DVT = segamyndun í djúplægum bláæðum, TNF = æxlisdrepsþáttur, IR = nýgengishlutfall, HR = áhættuhlutfall, CI = öryggisbil, PY = sjúklingaár, Inf = óendanleiki

Borin voru kennsl á eftirfarandi þætti sem gáfu forspárgildi fyrir þróun hjartadreps (banvæns og hjartadreps sem leiddi ekki til dauða) með notkun Cox líkans með mörgum breytistærðum ásamt úrdregnu vali (backward selection): aldur $\geq$ 65 ár, karlkyns, núverandi reykingar eða fyrri saga um reykingar, saga um sykursýki, og saga um kransæðasjúkdóm (sem felur í sér hjartadrep, kransæðasjúkdóm, áreynsluhjartaöng (stable angina) og aðgerðir á kransslagæðum) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Illkynja sjúkdómar

Illkynja sjúkdómar, fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, sérstaklega lungnakrabbamein, eitilfrumuæxli og aukning húðkrabbameina annarra en sortuæxla, sáust oftast hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil.

Tafla 14: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall illkynja sjúkdóma^a

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag^b	Sameinað tofacitinib^c	TNF hemill (TNFi)
Illkynja sjúkdómar fyrir utan NMSC				
IR (95% CI) per 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) vs TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Lungnakrabbamein				
IR (95% CI) per 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) vs TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Eitilfrumuæxli				
IR (95% CI) per 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) vs TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) per 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Fyrir illkynja sjúkdóma fyrri utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eitilfrumuæxli, byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða eftir að meðferð var hætt allt til enda rannsóknarinnar. Fyrir húðkrabbamein önnur en sortuæxli, byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því að meðferð var hætt.

^b Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^c Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

Borin voru kennsl á eftirfarandi þætti sem gáfu forspárgildi fyrir þróun illkynja sjúkdóms fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli með notkun Cox líkans með mörgum breytistærðum ásamt úrdregnu vali (backward selection): aldur ≥ 65 ár og núverandi reykingar eða fyrri saga um reykingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Dánartíðni

Aukin dánartíðni sást hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi, samanborið við TNF-hemla. Dauðsföll urðu aðallega vegna hjarta- og æðaatvika, sýkinga og illkynja sjúkdóma.

Tafla 15: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall dánartíðni^a

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ^b	Sameinað tofacitinib ^c	TNF hemill (TNFi)
Dánartíðni (allar orsakir)				
IR (95% CI) per 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Banvænar sýkingar				
IR (95% CI) per 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Banvæn hjarta- og æðaatvik				
IR (95% CI) per 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Banvænir illkynja sjúkdómar				
IR (95% CI) per 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því meðferð var hætt.

^b Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^c Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

Skammstafanir: TNF = æxlisdrepsþáttur, IR = nýgengishlutfall, HR = áhættuhlutfall, CI = öryggisbil, PY = sjúklingaár, Inf = óendanleiki

Sóragigt

Verkun og öryggi tofacitinib filmuhúðaðra taflna var metið í 2 slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóragigt (≥ 3 bólgur og ≥ 3 aumir liðir). Sjúklingarnir þurftu að vera með virkan skellupsoriasis við skimun. Í báðum rannsóknum voru aðalendapunkturarnir ACR20 svörunartíðni og HAQ-DI breyting frá upphafi í mánuði 3.

Í rannsókn PsA-I (OPAL BROADEN) voru 422 sjúklingar metnir sem höfðu áður ekki svarað nægilega vel (vegna skorts á verkun eða ópols) csDMARD lyfi (MTX hjá 92,7% sjúklinga); 32,7% sjúklinga höfðu áður ekki svarað nægilega vel > 1 csDMARD lyfi eða 1 csDMARD lyfi og marksæknu samtengdu DMARD lyfi (tsDMARD). Í OPAL BROADEN rannsókn var fyrri meðferð með TNF hemli ekki leyfð. Allir sjúklingar þurftu að fá 1 csDMARD samhliða; 83,9% sjúklinga fengu samhliða meðferð með MTX, 9,5% sjúklinga fengu samhliða meðferð með súlfasalazín og 5,7% sjúklinga fengu samhliða meðferð með leflúnómíði. Miðgildi tímalengdar sóragigtar var 3,8 ár. Við upphafsgildi voru 79,9% sjúklinga með festumein og 56,2% sjúklinga með fingur- og/eða táarbólgu. Sjúklingar sem voru slembivaldir til að fá tofacitinib fengu 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í 12 mánuði. Sjúklingar sem voru slembivaldir til að fá lyfleysu var skipt með blinduðum hætti í mánuði 3 til að fá annaðhvort tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og fá meðferð fram í mánuð 12. Sjúklingar sem voru slembivaldir til að fá adalimumab (virkur samanburðarhópur) fengu 40 mg undir húð á 2 vikna fresti í 12 mánuði.

Í rannsókn PsA-II (OPAL BEYOND) voru metnir 394 sjúklingar sem höfðu hætt að taka TNF hemil vegna skorts á verkun eða óþols; 36,0% höfðu áður ekki svarað nægilega vel > 1 líffræðilegu DMARD lyfi. Allir sjúklingar þurftu að fá 1 csDMARD samhliða; 71,6% sjúklinga fengu samhliða meðferð með MTX, 15,7% sjúklinga fengu samhliða meðferð með súlfasalazín og 8,6% sjúklinga fengu samhliða meðferð með leflúnómíði. Miðgildi tímalengdar sórágigtar var 7,5 ár. Við upphafsgildi voru 80,7% sjúklinga með festumein og 49,2% sjúklinga með fingur- og/eða táarbólgu. Sjúklingar sem voru slembivaldir til að fá tofacitinib fengu 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í 6 mánuði. Sjúklingum sem voru slembivaldir til að fá lyfleysu var skipt með blinduðum hætti í mánuði 3 til að fá annaðhvort tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og fá meðferð fram í mánuð 6.

Teikn og einkenni

Meðferð með tofacitinibi olli marktækum framförum sumra teikna og einkenna sórágigtar, metið með ACR20 svörunarviðmiði samanborið við lyfleysu í mánuði 3. Niðurstöður verkunar fyrir mikilvæga endapunkta sem metnir voru eru sýndar í töflu 16.

Tafla 16: Hlutfall (%) sjúklinga með sórágigt sem náðu klínískri svörun og meðalbreytingu frá upphafi í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum

	Hefðbundið, samtengt DMARD ófullnægjandi svörun ^a (sem ekki höfðu áður fengið TNFi)			TNFi ófullnægjandi svörun ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Meðferðar -hópur	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Adalimumab 40 mg s.c. á 2 vikna fresti	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Mánuður 3	33%	50% ^{d,*}	52%	24%	50% ^{d,***}
Mánuður 6	Á ekki við	59%	64%	Á ekki	60%
Mánuður 1 2	Á ekki við	68%	60%	við -	-
ACR50					
Mánuður 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Mánuður 6	Á ekki við	38%	42%	Á ekki	38%
Mánuður 1 2	Á ekki við	45%	41%	við -	-
ACR70					
Mánuður 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
Mánuður 6	Á ekki við	18%	30%	Á ekki	21%
Mánuður 1 2	Á ekki við	23%	29%	við -	-
ΔLEI ^f					
Mánuður 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Mánuður 6	Á ekki við	-1,3	-1,3	Á ekki	-1,5
Mánuður 1 2	Á ekki við	-1,7	-1,6	við -	-
ΔDSS ^f					
Mánuður 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Mánuður 6	Á ekki við	-5,2	-5,4	Á ekki	-6,0
Mánuður 1 2	Á ekki við	-7,4	-6,1	við -	-
PASI75 ^g					
Mánuður 3	15%	43% ^{d,**}	39% ^{**}	14%	21%
Mánuður 6	Á ekki við	*	55%	Á ekki	34%
	Á ekki við	46%	56%	við	-

	Hefðbundið, samtengt DMARD ófullnægjandi svörun^a (sem ekki höfðu áður fengið TNFi)			TNFi ófullnægjandi svörun^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND^c	
Meðferðar -hópur	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Adalimumab 40 mg s.c. á 2 vikna fresti	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag
Mánuður 1 2		56%		-	

* Lágmarks $p \leq 0,05$; ** lágmarks $p < 0,001$; *** lágmarks $p < 0,0001$ fyrir virka meðferð á móti lyfleysu í mánuði 3.

Skammstafanir: BSA=líkamsyfirborð; Δ LEI=breyting frá upphafi skv. mælikvarða Leeds fyrir festumein (Leeds Enthesitis Index); Δ DSS=breyting frá upphafi skv. mælikvarða á alvarleika fingra- og/eda tárbólgu (Dactylitis Severity Score); ACR20/50/70= viðmið American College of Rheumatology $\geq 20\%$, 50% , 70% framfarir; csDMARD=hefðbundið, samtengt sjúkdómstemplandi gígtarlyf; N=fjöldi sjúklinga sem voru slembivaldir og fengu meðferð; Á ekki við=á ekki við þar sem upplýsingar um meðferð með lyfleysu liggja ekki fyrir eftir mánuð 3 vegna þess að skipt var úr lyfleysu í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða tofacitinib 10 mg tvisvar á dag; s.c.=undir húð; TNFi=TNF hemill (tumour necrosis factor inhibitor); PASI=mælikvarði á psoriasis svæði og alvarleika (Psoriasis Area and Severity index); PASI75= $\geq 75\%$ framfarir skv. PASI.

^a Ófullnægjandi svörun við minnst 1 csDMARD vegna skorts á verkun og/eda óþols.

^b Ófullnægjandi svörun við minnst 1 TNFi vegna skorts á verkun og/eda óþols.

^c OPAL BEYOND rannsóknin varði í 6 mánuði.

^d Náðu tölfraðilegri marktækni almennt með $p \leq 0,05$ skv. fyrirfram skilgreindu þrepaprófi (step-down testing procedure).

^e Náðu tölfraðilegri marktækni innan ACR hópsins (ACR50 og ACR70) með $p \leq 0,05$ skv. fyrirfram skilgreindu þrepaprófi.

^f Fyrir sjúklinga með einkunn við upphafsgildi > 0 .

^g Fyrir sjúklinga með upphafsgildi BSA $\geq 3\%$ og PASI > 0 .

Bæði sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið TNF hemil eða svöruðu ekki nægilega vel TNF hemli sem fengu meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag voru með marktækt hærri ACR20 svörunartíðni samanborið við þá sem fengu lyfleysu í mánuði 3. Skoðun á aldri, kyni, kynþætti, sjúkdómsstöðu við upphafsgildi og undirflokk sýndi engan mun á svörun við tofacitinibi. Fjöldi sjúklinga með skemmandi liðbólgu eða í ásgrip var of lítill til að hægt væri að meta þá marktækt. Tölfraðilega marktæk ACR20 svörunartíðni sást með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag í báðum rannsóknum strax í viku 2 (fyrsta mat eftir upphafsgildi) samanborið við lyfleysu.

Í OPAL BROADEN rannsókninni náðist lágmarks sjúkdómsvirkni (Minimal Disease Activity (MDA)) hjá 26,2%, 25,5% og 6,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag, adalimumabi og lyfleysu, í sömu röð (munur á meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag og lyfleysu var 19,5% [95% CI: 9,9; 29,1]) í mánuði 3. Í OPAL BEYOND rannsókninni náðist MDA hjá 22,9% sjúklinga sem fengu meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag og 14,5% hjá þeim sem fengu lyfleysu, hins vegar náðu þeir sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag ekki lágmarks tölfraðilegri marktækni (meðferðarmunur frá lyfleysu var 8,4% [95% CI: -1,0; 17,8] í mánuði 3).

Svörun með röntgengreiningu

Í OPAL BROADEN rannsókninni var framvinda liðskemmda metin með röntgenmyndatöku með van der Heijde aðlöguðum Sharp heildarmælikvarða (mTSS) og hlutfall sjúklinga með framvindu skv. röntgengreiningu (hækkun mTSS frá upphafsgildi meiri en 0,5) metin í mánuði 12. Í mánuði 12 voru 96% sjúklinga sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og 98% sjúklinga sem fengu adalimumab 40 mg undir húð á 2 vikna fresti ekki með framvindu skv. röntgengreiningu (hækkun mTSS frá upphafsgildi minni eða jafnt og 0,5).

Líkamleg virkni og heilsutengd lífsgæði

Framfarir í líkamlegri virkni voru mældar með HAQ-DI. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag sýndu meiri framfarir ($p \leq 0,05$) frá upphafi í líkamlegri virkni samanborið við þá sem fengu lyfleysu í mánuði 3 (sjá töflu 17).

Tafla 17: Breytingar frá upphafi með HAQ-DI í rannsóknum OPAL BROADEN og OPAL BEYOND á sóragigt

	Breyting milli meðaltala minnstu fervika frá upphafi með HAQ-DI				
	Hefðbundið, samtengt DMARD ófullnægjandi svörun ^a (sem ekki höfðu áður fengið TNFi)			TNFi ófullnægjandi svörun ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Meðferðar- hópur	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Adalimumab 40 mg s.c. á 2 vikna fresti	Lyfleysa	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag
N	104	107	106	131	129
Mánuður 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Mánuður 6	Á ekki við	-0,45	-0,43	Á ekki við	-0,44
Mánuður 12	Á ekki við	-0,54	-0,45	Á ekki við	Á ekki við

* Lágmarks $p \leq 0,05$; ** lágmarks $p < 0,0001$ fyrir virka meðferð á móti lyfleysu í mánuði 3.

Skammstafanir: DMARD=sjúkdómstemplandi gigtarlyf; HAQ-DI=mælikvarði á heilsufar og fötlun ; N=heildarfjöldi sjúklinga í tölfræðigreiningunni; SC =undir húð; TNFi=TNF hemill (tumour necrosis factor inhibitor).

^a Ófullnægjandi svörun við minnst 1 hefðbundnu, samtengdu DMARD (csDMARD) vegna skorts á verkun og/eða óþols.

^b Ófullnægjandi svörun við minnst einum TNF hemli (TNFi) vegna skorts á verkun og/eða óþols.

^c Náðu tölfræðilegri marktækni almennt með $p \leq 0,05$ skv. fyrirfram skilgreindu þrepaprófi.

Svörunartíðni skv. HAQ-DI (svörun skilgreind sem lækun frá upphafi um $\geq 0,35$) í mánuði 3 í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum var 53% og 50%, í þessari röð, hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, 31% og 28%, í þessari röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 53% hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 40 mg undir húð einu sinni á 2 vikna fresti (aðeins OPAL BROADEN).

Heilsutengd lífsgæði voru metin með SF-36v2, þreyta var metin með FACIT-F. Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag sýndu meiri framfarir frá upphafi samanborið við þá sem fengu lyfleysu skv. niðurstöðum SF-36v2 fyrir líkamlega virkni, skv. niðurstöðum SF-36v2 fyrir líkamlega þætti (Physical Component Summary) og skv. FACIT-F niðurstöðum í mánuði 3 í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum (lágmarks $p \leq 0,05$). Framfarir frá upphafi skv. SF-36v2 og FACIT-F héldust til og með mánuði 6 (OPAL BROADEN og OPAL BEYOND) og mánuði 12 (OPAL BROADEN).

Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag sýndu meiri framfarir í gigtarverkjum (mælt á 0-100 sjónrænum mælikvarða (visual analogue scale (VAS)) frá upphafi í viku 2 (fyrsta mat eftir upphafsgildi) til og með mánuði 3 samanborið við þá sem fengu lyfleysu í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum (lágmarks $p \leq 0,05$).

Hryggigt

Klíníská þróunaráætlunin til að meta verkun og öryggi tofacitinibs fól meðal annars í sér eina samanburðarrannsókn með lyfleysu til staðfestingar (rannsókn AS-I). Rannsókn AS-I var slembiröðuð, tvíblind klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu á 48 vikna meðferð hjá 269 fullorðnum sjúklingum með ófullnægjandi svörun (ófullnægjandi klínísk svörun eða óþol) við að minnsta kosti 2 bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID). Sjúklingum var slembiraðað og fengu blindaða meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða lyfleysu í 16 vikur og var svo skipt til að fá tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í 32 vikur til viðbótar. Sjúklingar voru með virkan sjúkdóm samkvæmt bæði Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) mælikvarða og stigi 4 eða hærri fyrir bakverk (spurning 2 í BASDAI) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfi, barksterum eða sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (DMARD).

U.þ.b. 7% og 21% sjúklinga fengu samtímis meðferð með metótrexati eða súlfasalazíni, í sömu röð, frá upphafi til viku 16. Sjúklingum var heimilt að fá stöðugan lágan skammt af barksterum til inntöku (8,6% fengu) og/eða bólgueyðandi gigtarlyf (81,8% fengu) frá upphafi til viku 48. Tuttugu og tvö prósent sjúklinga voru með ófullnægjandi svörun við einum eða tveimur TNF-hemlum. Aðalendapunkturinn var að áætla hlutfall sjúklinga sem náði ASAS20 svörun í viku 16.

Klínísk svörun

Sjúklingar sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag náðu meiri framförum í ASAS20 og ASAS40 svörun samanborið við lyfleysu í viku 16 (tafla 18). Svörun var viðhaldið frá viku 16 til og með viku 48 hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Tafla 18: ASAS20 og ASAS40 svörun í viku 16, rannsókn AS-I

	Lyfleysa (N=136)	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=133)	Munur miðað við lyfleysu (95% CI)
ASAS20 svörun*, %	29	56	27 (16; 38)**
ASAS40 svörun*, %	13	41	28 (18; 38)**

* leiðrétting af gerð I.

** p < 0,0001.

Sýnt var fram á verkun tofacitinibs hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið líffræðileg sjúkdómstemplandi gigtarlyf (bDMARD) og sem voru með ófullnægjandi svörun við TNF-hemlum/höfðu áður fengið líffræðileg sjúkdómstemplandi gigtarlyf (bDMARD) (tafla 19).

Tafla 19. ASAS20 og ASAS40 svörun (%) eftir meðferðarsögu í viku 16, rannsókn AS-I

Fyrri meðferðarsaga	Endapunktur verkunar					
	ASAS20			ASAS40		
	Lyfleysa N	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N	Munur miðað við lyfleysu (95% CI)	Lyfleysa N	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N	Munur miðað við lyfleysu (95% CI)
Höfðu ekki áður fengið bDMARD	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
Ófullnægjandi svörun við TNF- hemlum eða höfðu áður fengið bDMARD	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

ASAS20 = framfarir frá grunngildi um $\geq 20\%$ og ≥ 1 eininga hækkun á a.m.k. 3 sviðum á kvarða frá 0 til 10 og engin versnun um $\geq 20\%$ og ≥ 1 einingu á þeim sviðum sem eftir er; ASAS40 = framfarir frá grunngildi um $\geq 40\%$ og ≥ 2 einingar á a.m.k. 3 sviðum á kvarða frá 0 til 10 og alls engin versnun á þeim sviðum sem eftir eru; bDMARD = líffræðileg sjúkdómstemplandi gigtarlyf (biologic disease-modifying anti-rheumatic drug); CI = öryggisbil.

Framfarir í þáttum ASAS svörunar og aðrir mælikvarðar á sjúkdómsvirkni voru hærri hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag samanborið við þá sem fengu lyfleysu í viku 16 eins og sýnt er í töflu 20. Framförum var viðhaldið frá viku 16 til og með viku 48 hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Tafla 20: ASAS þættir og aðrir mælikvarðar sjúkdómsvirkni í viku 16, rannsókn AS-I

	Lyfleysa (N=136)		Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=133)		
	Upphaf (meðaltal)	Vika 16 (minnstu meðalfervik frá upphafi)	Upphaf (meðaltal)	Vika 16 (minnstu meðalfervik frá upphafi)	Munur miðað við lyfleysu (95% CI)
ASAS þættir					
– Heildarmat sjúklings á	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**

	Lyfleysa (N=136)		Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=133)		
	Upphaf (meðaltal)	Vika 16 (minnstu meðalfervik frá upphafi)	Upphaf (meðaltal)	Vika 16 (minnstu meðalfervik frá upphafi)	Munur miðað við lyfleysu (95% CI)
sjúkdómsvirkni (0-10) ^{a,*}					
– Heildarverkur í mænu (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10; -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66; -0,80)**
– Bólga (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18; -1,25)**
BASDAI stig ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20; -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16; -0,79)**

* leiðrétting af gerð I.

** p < 0,0001.

^a Á tölulegum einkunnakvarða þar sem 0 = ekki virkur eða enginn verkur, 10 = mjög virkur eða versti verkur.

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index á tölulegum einkunnakvarða þar sem 0 = auðvelt og 10 = ekki hægt.

^c Bólga er meðaltal tveggja sjálfsmata á stirðleika í BASDAI mælikvarða sen sjúklingar tilkynna um sjálfir.

^d Heildarstig á Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index mælikvarða.

^e Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index mælikvarði.

^f Mjög næmt C-virkt prótein (high sensitivity C-reactive protein).

^g Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score með C-virku próteini.

Aðrar heilsufarstengdar niðurstöður

Sjúklingar sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg tvisvar á dag náðu meiri framförum frá upphafi á Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) spurningalistanum (-4,0 á móti -2,0) og heildareinkunn (6,5 á móti 3,1) á spurningalistanum Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í viku 16 (p < 0,001). Sjúklingar sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag náðu meiri framförum frá upphafi á spurningalistanum um heilsutengd lífsgæði, Short Form health útg. 2 (SF-36v2), samkvæmt niðurstöðum fyrir líkamlega þætti (Physical Component Summary, PCS) samanborið við þá sem fengu lyfleysu í viku 16.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á tofacitinibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sjálfvakinni barnaliðagigt og við sáraristilbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf tofacitinibs 11 mg forðatöflu til inntöku, er hámarksplasmabéttni náð eftir 4 klst. og helmingunartími er ~6 klst. Jafnvægi í styrk er náð innan 48 klst. með óverulegri uppsöfnun eftir lyfjagjöf einu sinni á dag. Jafnvægi tofacitinibs í AUC og C_{max} fyrir tofacitinib 11 mg forðatöflu gefin einu sinni á dag er jafngild og fyrir tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur gefnar tvisvar á dag.

Frásög og dreifing

Samtímis gjöf tofacitinib 11 mg forðatöflu með fituríkri máltíð olli engum breytingum á AUC en C_{max} hækkaði um 27%.

Eftir lyfjagjöf í æð er dreifingarrúmmálið 87 l. Um það bil 40% af tofacitinibi í blóði binst próteinum í plasma. Tofacitinib binst aðallega albúminu og virðist ekki bindast α 1-acid glýkópróteini. Tofacitinib dreifist jafnt milli rauðra blóðkorna og plasma.

Umbrot og brotthvarf

Um það bil 70% úthreinsunar tofacitinibs verða vegna umbrots í lifur og 30% af lyfinu skilst óbreytt út gegnum nýrun. Umbrot tofacitinibs verður aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 með minniháttar þátttöku CYP2C19. Í rannsókn á geislamerktu lyfi hjá mönnum kom meira en 65% af heildargeislavirkni í blóði fram sem óbreytt virkt efni, en 35% komu fram í 8 hvarfefnum, hvert um sig innihélt minna en 8% af heildargeislavirkninni. Öll umbrotsefnin hafa sést í dýrarannsóknum og gert er ráð fyrir að þau hafi minna en einn tíunda af getu tofacitinibs til að hamla JAK1/3. Engar vísbendingar hafa komið fram um þrívíddarbreytingu (stereo conversion) á lyfinu í sýnum úr mönnum. Lyfjafræðileg virkni tofacitinibs er talin vera af völdum óbreyttrar sameindar. Tofacitinib er hvarfefni *in vitro* fyrir MDR1, en ekki fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP), OATP1B1/1B3 eða OCT1/2.

Lyfjahvörf hjá sjúklingum

Ensím-virkni CYP ensíma er minni hjá sjúklingum með iktsýki vegna langvinnrar bólgu. Hjá sjúklingum með iktsýki er úthreinsun tofacitinibs eftir inntöku ekki breytileg með tímanum, sem bendir til þess að meðferð með tofacitinibi leiði ekki til endurheimtar eðlilegrar CYP ensím-virkni.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki benti til þess að altæk útsetning (AUC) fyrir tofacitinibi á báðum endum líkamspýngdarskalans (40 kg, 140 kg) væri svipuð og hjá sjúklingi sem vegur 70 kg (minna en 5% munur). Áætlað var að aldraðir sjúklingar, 80 ára, væru með minna en 5% hærra AUC en sjúklingar á meðalaldrinum 55 ára. Áætlað var að konur væru með 7% lægra AUC en karlar. Tiltækar upplýsingar hafa einnig sýnt að enginn meiriháttar munur sé á AUC fyrir tofacitinibi milli sjúklinga sem eru hvítir, svartir eða asískir. Fram kom um það bil línulegt samband milli líkamspýngdar og dreifingarrúmmáls, sem olli hærri hámarksþéttni (C_{max}) og lægri lágmarksþéttni (C_{min}) hjá léttari sjúklingnum. Hins vegar er þessi mismunur ekki talinn hafa klíniska merkingu. Breytileiki í AUC fyrir tofacitinibi milli einstaklinga (breytileikastuðull í prósentum) er áætlaður u.þ.b. 27%.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með virka sóragigt eða hryggigt voru í samræmi við þær sem sáust hjá sjúklingum með iktsýki.

Skert nýrnastarfsemi

Einstaklingar með vægt (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.), miðlungi alvarlega (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín.) og alvarlega (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi voru með 37%, 43% og 123% hærra AUC, í þessari röð, en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, var þáttur skilunar í heildarúthreinsun tofacitinibs tiltölulega lítill. Eftir stakan 10 mg skammt var meðalgildi AUC hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, miðað við mældan styrk á degi sem ekki var farið í skilun, um það bil 40% (90% öryggisbil: 1,5-95%) hærra en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Í klínískum rannsóknum var tofacitinib ekki metið hjá sjúklingum þar sem kreatínínúthreinsun í upphafi (metin með Cockcroft-Gault jöfnu) var minni en 40 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Einstaklingar með vægt (Child Pugh A) og miðlungi alvarlega (Child Pugh B) skerta lifrastarfsemi voru með 3% og 65% hærra AUC, í þessari röð, en einstaklingar með eðlilega lifrastarfsemi. Í

klínískum rannsóknum var notkun tofacitinibs ekki rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C) (sjá kafla 4.2 og 4.4), eða hjá einstaklingum sem reyndust jákvæðir fyrir lifrabólgu B eða C.

Milliverkanir

Tofacitinib er ekki hemill eða virkir fyrir CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og er ekki hemill fyrir UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er ekki hemill fyrir MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eða MRP við þéttni sem hefur klíníska þýðingu.

Samanburður á lyfjahvörfum með forðatöflum og filmuhúðuðum töflum

Sýnt hefur verið fram á að tofacitinib 11 mg forðatöflur einu sinni á dag eru lyfjahvarfafræðilega jafngildar (AUC og C_{max}) við tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum komu fram áhrif á ónæmiskerfið og blóðmyndunarkerfið sem voru talin vera af völdum lyfjafræðilegra eiginleika tofacitinibs (JAK hemlunar). Afleidd áhrif ónæmisbælingar, eins og bakteríu- og veirusýkingar og eitilfrumuæxli komu fram við klíníska skammta. Eitilfrumuæxli kom fram hjá 3 af 8 fullorðnum öpum við útsetningu sem var 6 eða 3 sinnum hærri en klínísk útsetning (AUC fyrir óbundið lyf hjá mönnum við 5 mg eða 10 mg skammt tvisvar á dag) og 0 af 14 ungum öpum við 5 eða 2,5 sinnum klíníska útsetningu af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Utsetning hjá öpum við þéttni þar sem ekkert eitilfrumuæxli kom fram (no observed adverse effect level, NOAEL) var um það bil 1 eða 0,5 sinnum klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Meðal annarra niðurstaðna við skammta sem gefa meiri útsetningu en útsetning fyrir menn eru áhrif á lifur og meltingarfæri.

Tofacitinib er ekki stökkbreytandi og hefur enga eiturverkun á erfðaeefni samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og *in vivo* prófa fyrir stökkbreytingum í genum og litningabrenslum.

Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif tofacitinibs voru metin í 6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rasH2 erfðabreyttum músum og í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Tofacitinib var ekki krabbameinsvaldandi í músum við útsetningu sem var allt að 38 eða 19 sinnum meiri en klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Fram komu góðkynja æxli í millivefsfrumum í eistum (Leydig-frumum) hjá rottum: góðkynja æxli í Leydig-frumum hjá rottum eru ekki talin tengjast hættu á æxlum í Leydig-frumum hjá mönnum. Brúnfituæxli (æxli í brúnum fituvef) komu fram í kvenkyns rottum við útsetningu sem var 83 eða 41 sinni klínísk útsetning eða hærri miðað við skammta 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Góðkynja hóstarkirtilsæxli komu fram í kvenkyns rottum við útsetningu sem var 187 eða 94 sinnum hærri en klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag.

Sýnt var fram á að tofacitinib var vansköpunarvaldandi hjá rottum og kaninum og hafði áhrif á frjósemi hjá kvenkyns rottum (lægri þungunartíðni; fækkun gulbúa, hreiðrunarstaða fósturvísis og lífvænlegra fóstura; og fjölgun snemmkominna fósturvísna), fæðingu og þroska fyrir og eftir fæðingu. Tofacitinib hafði engin áhrif á frjósemi karlkyns dýra, hreyfanleika eða þéttleika sáðfrumna. Tofacitinib skildist út í móðurmjólk hjá rottum við styrk sem var u.þ.b. 2-falt hærri en í sermi frá 1 til 8 klst. eftir skammtagjöf. Í rannsóknum á ungum rottum og öpum komu engin áhrif tengd tofacitinibi fram á beinþroska karlkyns eða kvenkyns dýra við útsetningu svipaðri þeirri sem náðist við samþykktu skammta fyrir menn.

Engar niðurstöður tengdar tofacitinibi sáust í rannsóknum á ungum dýrum sem benda til meira næmi hjá börnum samanborið við fullorðna. Í rannsókn á frjósemi hjá ungum rottum voru engin merki um eiturverkun á þroska, engin áhrif á kynþroskun og engin merki um eiturverkun á æxlun (mökun og frjósemi) eftir kynþroska. Í 1 mánaðar rannsókn á ungum rottum og 39 vikna rannsókn á ungum öpum komu fram áhrif tengd tofacitinibi á ómæmisfræðilegar og blóðfræðilegar breytur sem voru í samræmi

við JAK1/3 og JAK2 hömlun. Þessi áhrif voru afturkræf og í samræmi við þau sem sáust einnig hjá fullorðnum dýrum við svipaða útsetningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

sorbitól (E420)
hýdroxýetýl sellulósi
kópóvidón
magnesiumsterat

Filmuhúð

sellulósaasetat
hýdroxýprópýl sellulósi (E463)
hýprómellósi (E464)
títantvíoxíð (E171)
þríasetín
rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek

shellakk (E904)
ammóníumhydroxíð (E527)
própýlenglýkóll (E1520)
svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

HDPE glös með 2 posa af kísilhlaupi sem þurrkefni og pólýprópýlen barnaöryggislöki, sem innihalda 30 eða 90 forðatöflur.

Þynnur úr áli/áli með PVC bakhlið sem innihalda 7 forðatöflur. Hver pakkning inniheldur 28 eða 91 forðatöflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

1. HEITI LYFS

XELJANZ 1 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru inniheldur tofacitiníbsítrat, samsvarandi 1 mg af tofacitiníbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af mixtúru inniheldur 2,39 mg própýlenglýkól.

Hver ml af mixtúru inniheldur 0,9 mg natríumbenzóat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tofacitinib er ætlað til meðferðar við virkri sjálfvakinni barnafjölliðagigt (fjölliðagigt og útbreiddri fáliðagigt, jákvætt [RF+] eða neikvætt [-] fyrir gigtarþætti) og barnasóragigt (PsA) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem eru með ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum.

Tofacitinib má gefa í samsettri meðferð með metótrexati (MTX) eða sem einlyfjameðferð ef um er að ræða óþol fyrir MTX eða þegar áframhaldandi meðferð með MTX á ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af greiningu og meðferð sjúkdóma sem tofacitinib er ætlað til meðferðar við skulu hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Nota má tofacitinib sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með metótrexati (MTX).

Ráðlagður skammtur hjá sjúklingum 2 ára og eldri er byggður á eftirfarandi þyngdarflokkum:

Tafla 1: Tofacitinib skammtur hjá sjúklingum 2 ára og eldri með sjálfvakta barnafjölliðagigt og barnasóragigt

Líkamsþyngd (kg)	Skammtar
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml af mixtúru) tvisvar á dag
20 - < 40	4 mg (4 ml af mixtúru) tvisvar á dag
≥ 40	5 mg (5 ml af mixtúru eða 5 mg filmuhúðuð tafla) tvisvar á dag

Hjá sjúklingum sem vega ≥ 40 kg sem fá meðferð með tofacitinib 5 ml mixtúru tvisvar á dag má skipta yfir í meðferð með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag. Ekki er hægt að skipta úr meðferð með tofacitinib mixtúru hjá sjúklingum sem vega < 40 kg.

Aðlögun skammta

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar lyfið er notað í samsettri meðferð með MTX.

Hlé gert á meðferð eða henni hætt

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínískar framfarir komi fram innan 18 vikna frá upphafi meðferðar með tofacitinibi. Endurskoða ætti vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram hjá sjúklingi sem sýnir engar framfarir innan þess tímaramma.

Gera skal hlé á meðferð með tofacitinibi ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu, þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni.

Verið getur að gera þurfi hlé á skammtagjöf til að bregðast við skammtaháðum frávikum í rannsóknarniðurstöðum, m.a. eítílfrumnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi. Eins og lýst er í töflum 2, 3 og 4 hér fyrir neðan eru ráðleggingar um að gera hlé á meðferð eða hætta henni byggðar á alvarleika frávika í rannsóknarniðurstöðum (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með því að hefja skömmtun hjá börnum með heildarfjölda eítílfrumna minni en 750 frumur/mm³.

Tafla 2: Lítill heildarfjöldi eítílfrumna

Lítill heildarfjöldi eítílfrumna (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (frumur/mm³)	Ráðlagt
Heildarfjöldi eítílfrumna meiri eða jafn og 750	Viðhalda skal skammtastærð.
Heildarfjöldi eítílfrumna 500-750	Ef fækkun í gildi á þessu bili er viðvarandi (2 reglubundnar mælingar í röð á þessu bili), skal minnka skammta eða gera hlé á skömmtun þar til heildarfjöldi eítílfrumna er orðinn meiri en 750. Hjá sjúklingum sem fá tofacitinib 5 mg tvisvar á dag skal gera hlé á skömmtun. Þegar heildarfjöldi eítílfrumna er orðinn meiri en 750 skal hefja meðferð á ný eins og er klínískt viðeigandi.
Heildarfjöldi eítílfrumna minni en 500	Hætta skal meðferð ef rannsóknarniðurstöður eru staðfestar með endurtekinni mælingu innan 7 daga.

Ekki er mælt með því að hefja skömmtun hjá börnum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.200 frumur/mm³.

Tafla 3: Lítill heildarfjöldi daufkyrninga

Lítill heildarfjöldi daufkyrninga (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (frumur/mm³)	Ráðlagt
Heildarfjöldi daufkyrninga meiri en 1.000	Viðhalda skal skammtastærð.
Heildarfjöldi daufkyrninga 500-1.000	Ef fækkun í gildi á þessu bili er viðvarandi (2 reglubundnar mælingar í röð á þessu bili), skal minnka skammta eða gera hlé á skömmtun þar til heildarfjöldi daufkyrninga er orðinn meiri en 1.000. Hjá sjúklingum sem fá tofacitinib 5 mg tvisvar á dag skal gera hlé á skömmtun. Þegar heildarfjöldi daufkyrninga er orðinn meiri en 1.000 skal hefja meðferð á ný eins og er klínískt viðeigandi.
Heildarfjöldi daufkyrninga minni en 500	Hætta skal meðferð ef rannsóknarniðurstöður eru staðfestar með endurtekinni mælingu innan 7 daga.

Ekki er mælt með því að hefja skömmtun hjá börnum með minna hemóglóbín en 10 g/dl.

Tafla 4: Lág hemóglóbíngildi

Lág hemóglóbíngildi (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (g/dl)	Ráðlagt
Lækkun um 2 g/dl eða minna og gildi 9,0 g/dl eða hærra	Viðhalda skal skammtastærð.
Lækkun um meira en 2 g/dl eða gildi lægra en 8,0 g/dl. (staðfest með endurtekinni prófun)	Gera skal hlé á skömmtun þar til hemóglóbíngildi eru komin aftur í eðlilegt horf.

Milliverkanir

Minna skal daglegan heildarskammt tofacitinibs í 5 mg filmuhúðaðar töflur einu sinni á dag eða jafngildi miðað við líkamsþyngd einu sinni á dag hjá sjúklingum sem fá 5 mg filmuhúðaðar töflur eða jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag hjá sjúklingum sem fá öfluga cytókróm (CYP) P450 3A4 hemla (t.d. ketókónazól) og hjá sjúklingum sem fá eitt eða fleiri lyf samtímis sem valda bæði miðlungsöflugri hemlun CYP3A4 og öflugri hemlun CYP2C19 (t.d. flúkónazól) (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Öryggi og verkun tofacitinib mixtúru hefur ekki verið staðfest hjá öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi

Tafla 5: Aðlögun skammta við skerta lifrarstarfsemi

Stig skerðingar á lifrarstarfsemi	Flokkun	Aðlögun skammta við skerta lifrarstarfsemi fyrir mixtúru
Vægt	Child Pugh A	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Í meðallagi	Child Pugh B	Minnka skal skammtinn í 5 mg eða jafngildi miðað við líkamsþyngd einu sinni á dag þegar ráðlagður skammtur hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi er 5 mg eða jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag (sjá kafla 5.2).
Alvarlega	Child Pugh C	Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi mega ekki fá tofacitinib (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Tafla 6: Aðlögun skammta við skerta nýrnastarfsemi

Stig skerðingar á nýrnastarfsemi	Kreatínínúthreinsun	Aðlögun skammta við skerta nýrnastarfsemi fyrir mixtúru
Vægt	50-80 ml/mín.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Í meðallagi	30-49 ml/mín.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Alvarlega (þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun)	< 30 ml/mín.	Minnka skal skammtinn í 5 mg eða jafngildi miðað við líkamsþyngd einu sinni á dag þegar ráðlagður skammtur hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er 5 mg eða jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag. Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi skulu vera áfram á minnkuðum skammti jafnvel eftir blóðskilun (sjá kafla 5.2).

Börn (yngri en 2 ára)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tofacitinibs hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Til inntöku.

Gefa skal tofacitinib mixtúru með því að nota meðfylgjandi millistykki sem þrýst er í glasið og skammtasprautu.

Tofacitinib er tekið inn með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virkir berklar, alvarleg sýking svo sem blóðsýking eða tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).
- Meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tofacitinib á eingöngu að nota ef engir aðrir hentugir meðferðarkostir eru tiltækir hjá:

- sjúklingum 65 ára og eldri;
- sjúklingum með sögu um æðakölkun eða aðra áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi (svo sem núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki);
- sjúklingum með áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm)

Samhliðanotkun með öðrum meðferðum

Tofacitinib hefur ekki verið rannsakað og forðast skal notkun þess samhliða líffræðilegum lyfjum, svo sem TNF-hemlum, interleukin (IL)-1R hemlum, IL-6R hemlum, einstofna mótefnum gegn CD-20, IL-17 hemlum, IL-12/IL-23 hemlum, and-integrínum, sértækum hjálparboðamiðlum (co-stimulation modulators) og öflugum ónæmisbælandi lyfjum eins og azathioprín, 6-merkatópúrín, ciklósporín og takrólímus vegna mögulegrar aukinnar ónæmisbælingar og aukinnar sýkingarhættu.

Tíðni aukaverkana var meiri hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib ásamt MTX en hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib eitt sér í klínískum rannsóknum á iktsýki.

Notkun tofacitinibs samhliða fosfódiesterasa 4 hemlum hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum með tofacitinibi.

Segarek í bláæðum

Fram hafa komið alvarleg tilvik um segarek í bláæðum, m.a. lungnasegarek, sum banvæn, og segamyndun í djúpum bláæðum, hjá sjúklingum sem tóku tofacitinib. Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást skammtaháð aukning á hættu á segareki í bláæðum þar sem tofacitinib var borið saman við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Í eftirá könnunargreiningu innan rannsóknarinnar hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum, komu síðari tilvik segareks í bláæðum oftar fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi sem voru, eftir 12 mánaða meðferð, með D-dímer mælingu $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk samanborið við þá sem voru með D-dímer mælingu $< 2 \times$ efri eðlileg mörk; þetta var ekki augljóst hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-hemlum. Túlkun takmarkast af litlum fjölda segareka í bláæðum og takmarkaðs aðgengis að D-dímer prófum (metið aðeins í upphafi, eftir 12 mánuði og í lok rannsóknarinnar). Hjá sjúklingum sem fengu ekki segarek í bláæðum meðan á rannsókninni stóð, var meðalgildi D-dímer mælinga marktækt lægra eftir 12 mánuði miðað við upphafsgildi hjá öllum meðferðarhópunum. Hins vegar komu fram D-dímer mælingar $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk eftir 12 mánuði hjá u.þ.b. 30% sjúklinga án þess að því fylgdi segarek í bláæðum, sem bendir til takmarkaðs sértækis D-dímer prófana í þessari rannsókn.

Hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti tengda hjarta- og æðaatvikum eða illkynja sjúkdómum (sjá einnig kafla 4.4 „Alvarleg hjarta- og æðaatvik (þar með talið hjartadrep)“ og „Illkynja sjúkdómar og eitilfrumnafjölgunarsjúkdómur“) skal nota tofacitinib eingöngu ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarkostir eru tiltækir.

Hjá sjúklingum sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum aðra en áhættuþætti tengda hjarta- og æðaatvikum eða illkynja sjúkdómum, skal gæta varúðar við notkun tofacitinibs. Áhættuþættir segareks í bláæðum, aðrir en áhættuþættir tengdir hjarta- og æðasjúkdómum eða illkynja sjúkdómum, eru meðal annars fyrra segarek í bláæðum, að gangast undir meiriháttar skurðaðgerð, hreyfingarleysi, notkun samsettra hormónagetnaðarvarna eða hormónauppbótarmeðferð, arfgengur blóðstorkukvilli. Endurmeta skal sjúklinga reglulega meðan á meðferð með tofacitinibi stendur til að meta breytingar á hættu á segareki í bláæðum.

Hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum skal íhuga að gera D-dímer mælingar eftir u.þ.b. 12 mánaða meðferð. Ef niðurstaða D-dímer mælinga er $\geq 2 \times$ efri eðlileg mörk skal staðfesta að klínískur ávinningur vegi meira en áhættan áður en ákvörðun er tekin um framhald meðferðar með tofacitinibi.

Sjúklinga með teikn og einkenni segareks í bláæðum skal meta strax og hætta notkun tofacitinibs hjá sjúklingum þar sem grunur liggur á segareki í bláæðum óháð skammtastærð eða ábendingu.

Segamyndun í sjónubláæð

Tilkynnt hefur verið um segamyndun í sjónubláæð hjá sjúklingum sem fá tofacitinib (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust lækni-aðstoðar ef fram koma einkenni sem benda til segamyndunar í sjónubláæð.

Alvarlegar sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og stundum banvænar sýkingar af völdum sjúkdómsvalda á borð við bakteríur, mýkóbakteríusýkla, ífarandi sveppa-, veiru- eða annarra tækifærissýkinga hjá sjúklingum sem fá tofacitinib (sjá kafla 4.8). Hætta á tækifærissýkingum er aukin á asískum landsvæðum (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með iktsýki sem nota barkstera geta verið í meiri hættu á að fá sýkingar.

Ekki skal hefja meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þ.m.t. staðbundnar sýkingar.

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en tofacitinib er gefið sjúklingum:

- með endurteknar sýkingar
- með sögu um alvarlega sýkingu eða tækifærissýkingu
- sem hafa dvalið á eða ferðast til svæða þar sem sveppasýkingar eru landlægar
- sem eru með undirliggjandi sjúkdóm sem gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum.

Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til merkja og einkenna um sýkingu meðan á meðferð með tofacitinibi stendur og að henni lokinni. Gera skal hlé á meðferð ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu, tækifærissýkingu eða blóðeitrun. Sjúklingur sem fær nýja sýkingu meðan á meðferð með tofacitinibi stendur skal settur strax í ítarlegt greiningarpróf sem hentar sjúklingum með skerta ónæmissvörum, hefja skal viðeigandi örverueyðandi meðferð og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

Þar sem tíðni sýkinga er almennt hærri hjá öldudóm og sykursjúkum skal gæta varúðar við meðferð aldgraða og sykursjúkra (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum 65 ára og eldri skal aðeins nota tofacitinib ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir (sjá kafla 5.1).

Hætta á sýkingu getur verið meiri við fækkandi fjölda eitilfrumna og hafa skal í huga eitilfrumnatalningu þegar sýkingarhætta er metin hjá hverjum sjúklingi. Fjallað er um skilyrði fyrir því að hætta lyfjagjöf og eftirliti vegna eitilfrumnafæðar í kafla 4.2.

Berklar

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en tofacitinibi er gefið sjúklingum:

- sem hafa verið útsettir fyrir berklum
- sem hafa dvalið á eða ferðast til svæða þar sem berklar eru landlægir.

Meta skal sjúklinga og prófa vegna dulinnar (latent) eða virkrar sýkingar áður en tofacitinib er gefið og í samræmi við gildandi leiðbeiningar meðan lyfið er gefið.

Sjúklinga með dulda berkla, sem greinast jákvæðir, skal meðhöndla með hefðbundinni meðferð gegn mýkóbakteríusýklum áður en þeir fá tofacitinib.

Einnig skal íhuga berklameðferð áður en tofacitinib er gefið sjúklingum með neikvætt berklapróf en sögu um dulda eða virka berkla, þar sem ekki er hægt að staðfesta að viðeigandi meðferð hafi átt sér stað, og hjá sjúklingum með neikvætt próf en með áhættuþætti fyrir berklasýkingu. Mælt er með ráðgjöf heilbrigðisstarfsmanns með sérfræðiþekkingu á berklum til að auðvelda ákvörðun um hvort viðeigandi sé að hefja berklameðferð hjá hverjum sjúklingi. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna merkja og einkenna um berkla, þ.m.t. sjúklingum með neikvæða niðurstöðu úr prófi fyrir duldem berklum áður en meðferð er hafin.

Veiruendurvirkjun

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi hafa komið fram tilfelli um veiruendurvirkjun og endurvirkjun herpesveiru (t.d. ristils) (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi virðist hætta á ristli vera aukin hjá:

- Japönskum og kóreskum sjúklingum.
- Sjúklingum með heildarfjölda eítílfrumna minni en 1.000 frumur/mm³ (sjá kafla 4.2).
- Sjúklingum sem hafa verið lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemandi gigtarlyf (DMARD).

Áhrif tofacitinibs á endurvirkjun langvinnrar veirulifrarbólgu eru ekki þekkt. Sjúklingar sem greindust jákvæðir fyrir lifrabólgu B eða C voru útilokaðir í klínískum rannsóknum. Skima skal fyrir veirulifrarbólgu í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en meðferð með tofacitinibi er hafin.

Tilkynnt hefur verið um að minnsta kosti eitt staðfest tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tofacitinib eftir markaðssetningu. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur verið banvæn og hana skal hafa í huga við mismunagreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með ný eða versnandi taugaeinkennum.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (þar með talið hjartadrep)

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (major adverse cardiovascular events (MACE)) hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem taka tofacitinib.

Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin tíðni hjartadreps fyrir tofacitinib samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1). Aðeins skal nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir handa sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með sögu um æðakölkun eða sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 5.1).

Illkynja sjúkdómar og eítílfrumnafjölgunarsjúkdómur

Tofacitinib getur haft áhrif á varnir líkamans gegn illkynja sjúkdómum.

Í slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, sást aukin tíðni illkynja sjúkdóma, sérstaklega húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eítílfrumuæxli fyrir tofacitinib samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eítílfrumuæxli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi hafa einnig sést í öðrum klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Aðrir illkynja sjúkdómar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, þar með taldir, en ekki eingöngu, brjóstakrabbamein, sortuæxli, blöðruhálskirtilskrabbamein og krabbamein í brisi.

Aðeins skal nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir handa sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdómur eða saga um illkynja sjúkdóm fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli sem hefur verið meðhöndlað með góðum árangri) (sjá kafla 5.1). Mælt er með reglubundinni skoðun á húð hjá öllum sjúklingum, einkum þeim sem eru í aukinni hættu að fá húðkrabbamein (sjá töflu 7 í kafla 4.8).

Millivefslungnasjúkdómur

Einnig er mælt með því að varúðar sé gætt hjá sjúklingum með sögu um langvinnan lungnasjúkdóm þar sem þeir geta verið næmari fyrir sýkingum. Tilkynnt hefur verið um tilvik um millivefslungnasjúkdóm (sum banvæn) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi í klínískum rannsóknum á iktsýki og eftir markaðssetningu þótt hlutverk Janus kínaasa (JAK) hemlunar í þessum tilvikum sé ekki þekkt. Þekkt er að sjúklingar af asískum uppruna með iktsýki eru í meiri hættu að fá millivefslungnasjúkdóm og því skal gæta varúðar þegar þessir sjúklingar eru meðhöndlaðir.

Götun í meltingarfærum

Tilkynnt hefur verið um tilvik götunar í meltingarfærum í klínískum rannsóknum þótt hlutverk JAK-hemlunar í þessum tilvikum sé ekki þekkt. Nota skal tofacitinib með varúð hjá sjúklingum sem geta verið í aukinni hættu að fá götun í meltingarfærum (t.d. sjúklingar með sögu um sarpbólgu, sjúklingar sem nota samtímis barkstera og/eða bólgueyðandi gigtarlyf). Sjúklinga með ný teikn og einkenni frá kvið skal meta tafarlaust til að greina götun í meltingarfærum snemma.

Beinbrot

Fram hafa komið beinbrot hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi.

Gæta skal varúðar við notkun tofacitinibs hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir beinbrotum, svo sem aldraðir, konur og sjúklingar sem nota barkstera, óháð ábendingu og skammtastærð.

Lifraensím

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni hækkunar lifraensíma hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.8 Mælingar lifraensíma). Gæta skal varúðar þegar verið er að meta hvort hefja skuli meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT) eða aspartat amínótransferasa (ASAT), einkum þegar meðferð er hafin með lyfinu ásamt lyfjum sem hugsanlega geta haft eituráhrif á lifur, svo sem MTX. Þegar meðferð er hafin er mælt með því að fylgst sé reglubundið með lifrarprófum og að orsakir hækkunar lifraensíma sem fram koma séu rannsakaðar tafarlaust til að finna möguleg tilvik um lifrarskaða af völdum lyfja. Ef grunur leikur á lifrarskaða af völdum lyfja skal gera hlé á gjöf tofacitinibs þar til þessi greining hefur verið útilokuð.

Ofnæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ofnæmi í tengslum við gjöf tofacitinibs eftir markaðssetningu lyfsins. Ofnæmisviðbrögð þar með talið ofnæmisbjúgur og ofsakláði; alvarleg tilvik hafa komið fyrir. Hætta skal meðferð með tofacitinibi tafarlaust, ef alvarleg ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbrögð koma fyrir.

Rannsóknarbreytur

Eitilfrumur

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni eitilfrumnafæðar, samanborið við lyfleysu. Eitilfrumnafjöldi minni en 750 frumur/mm³ hefur verið tengdur aukinni tíðni alvarlegra sýkinga. Ekki er mælt með því að hefja meðferð eða halda áfram meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með staðfestan eitilfrumnafjölda minni en 750 frumur/mm³. Fylgjast skal með eitilfrumum við upphaf meðferðar og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir eitilfrumnafjölda er að finna í kafla 4.2.

Daufkyrningar

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni daufkyrningafæðar (færri en 2.000 frumur/mm³) samanborið við lyfleysu. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með tofacitinibi hjá fullorðnum sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.000 frumur/mm³ og hjá börnum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.200 frumur/mm³. Fylgjast skal með heildarfjölda daufkyrninga við upphaf meðferðar, eftir 4 til 8 vikur af meðferð og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir heildarfjölda daufkyrninga er að finna í kafla 4.2.

Hemóglóbín

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd lækkuðum hemóglóbíngildum. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með tofacitinibi hjá fullorðnum sjúklingum með hemóglóbíngildi lægra en 9 g/dl og hjá börnum með hemóglóbíngildi lægra en 10 g/dl. Fylgjast skal með hemóglóbíninu við upphaf meðferðar, eftir 4 til 8 vikur af meðferð og á 3 mánaða fresti eftir það. Ráðleggingar um breytingar eftir hemóglóbínstyrk er að finna í kafla 4.2.

Eftirlit með lípiðum

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd hækkunum lípiðgilda svo sem heildarkólesteróls, LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls. Hámarksáhrif koma yfirleitt fram innan 6 vikna. Meta skal lípiðgildi 8 vikum eftir upphaf meðferðar með tofacitinibi. Meðhöndla skal sjúklinga í samræmi við klínískar leiðbeiningar um viðbrögð við blóðfituhækkun. Hækkuð gildi heildarkólesteróls og LDL-kólesteróls sem tengjast tofacitinibi geta lækkað niður í upphafleg gildi við meðferð með statínlyfjum.

Blóðsykurslækkun hjá sjúklingum sem fá meðferð við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurslækkun eftir að meðferð með tofacitinibi er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð við sykursýki. Það getur þurft að stilla skammta sykursýkislyfja ef fram kemur blóðsykurslækkun.

Bólusetningar

Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt og barnasóragigt hafi farið í allar ónæmisaðgerðir í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með tofacitinibi er hafin. Mælt er með því að lifandi bóluefni séu ekki gefin samhliða tofacitinibi. Ákvörðun um notkun lifandi bóluefna fyrir gjöf tofacitinibs skal taka mið af ónæmisbælingu sem fyrir er hjá hverjum sjúklingi.

Íhuga á fyrirbyggjandi bólusetningu gegn veiru sem veldur hlaupabólu/ristli (Varicella zoster) í samræmi við leiðbeiningar um bólusetningar. Einkum á að íhuga slíkt hjá sjúklingum sem hafa verið lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD). Ef lifandi bóluefni við hlaupabólu/ristli er gefið, skal aðeins gefa það sjúklingum með þekkta sögu um hlaupabólu eða þeim sem eru með mótefni gegn Varicella zoster veirunni í sermi. Ef vafi leikur á um hvort sjúklingurinn hefur fengið hlaupabólu eða upplýsingar eru ekki áreiðanlegar er mælt með því að mæla mótefni gegn veirunni.

Ef notuð eru lifandi bóluefni skal bólusetja minnst 2 vikum en helst 4 vikum áður en meðferð með tofacitinibi er hafin, eða samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar samtímis notkun ónæmismótandi lyfja. Engar upplýsingar liggja fyrir um afleitt smit sýkinga vegna notkunar lifandi

bóluefna hjá sjúklingum sem fá tofacitinib.

Hjálparefni

Própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 2,39 mg própýlenglýkól í hverjum ml.

Dæmi um útsetningu fyrir própýlenglýkóli byggt á daglegum skömmtun (sjá kafla 4.2) eru sem hér segir:

- 3,2 mg skammtur tvisvar á dag af XELJANZ 1 mg/ml mixtúru gefið barni sem vegur 10 kg til < 20 kg veldur própýlenglýkól útsetningu sem nemur 1,53 mg/kg/dag.
- 4 mg skammtur tvisvar á dag af XELJANZ 1 mg/ml mixtúru gefið barni sem vegur 20 kg til < 40 kg veldur própýlenglýkól útsetningu sem nemur 0,96 mg/kg/dag.
- 5 mg skammtur tvisvar á dag af XELJANZ 1 mg/ml mixtúru gefið barni sem vegur $\geq$ 40 kg veldur própýlenglýkól útsetningu sem nemur 0,60 mg/kg/dag.

Natríumbenzóat

Lyfið inniheldur 0,9 mg natríumbenzóat í hverjum ml.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml., þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

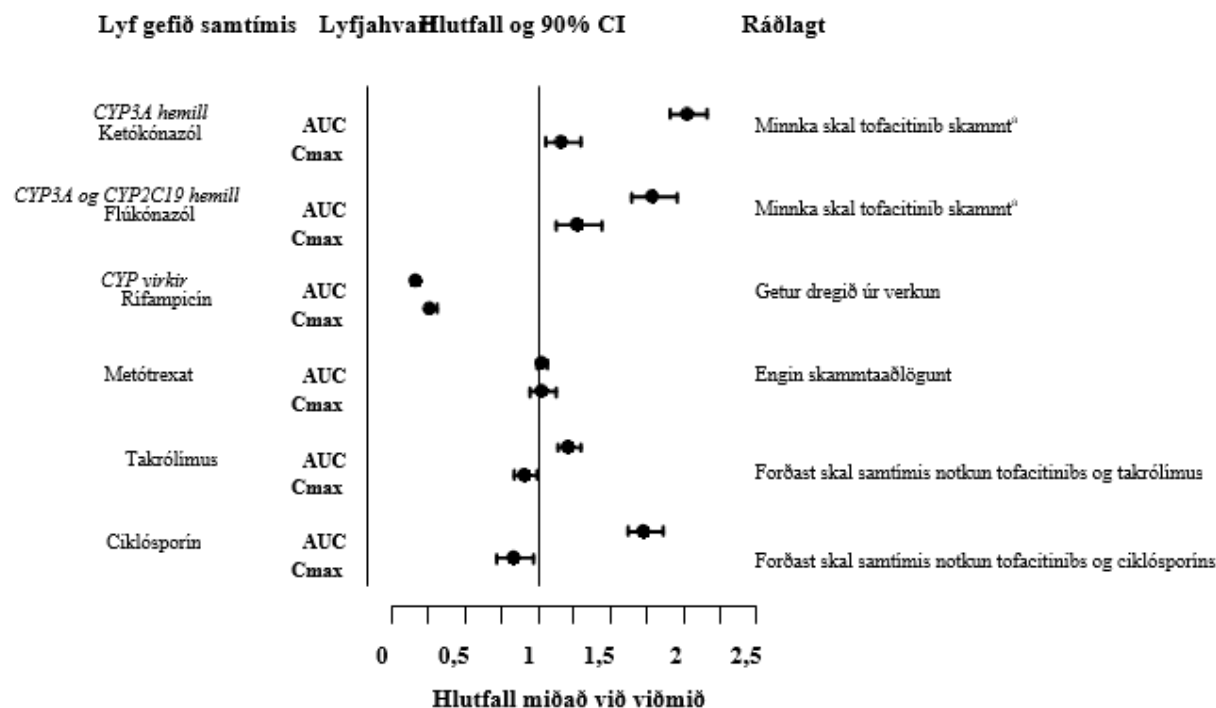
Möguleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tofacitinibs

Þar sem tofacitinib umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, er milliverkun við lyf sem hamlar eða virkja CYP3A4 líkleg. Útsetning fyrir tofacitinibi eykst þegar það er gefið samtímis öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ketókónazól) eða þegar gjöf eins eða fleiri lyfja samtímis veldur bæði í meðallagi öflugri hemlun CYP3A4 og öflugri hemlun CYP2C19 (t.d. flúkónazól) (sjá kafla 4.2).

Útsetning fyrir tofacitinibi minnkar þegar það er gefið samtímis öflugum CYP virkjum (t.d. rífampicín). CYP2C19 hemlar einir sér eða P-glýkóprótein eru ekki líkleg til að breyta lyfjahvörfum tofacitinibs marktækt.

Samtímisgjöf ketókónazóls (öflugur CYP3A4 hemill), flúkónazóls (miðlungs CYP3A4 og öflugur CYP2C19 hemill), takrólímus (vægur CYP3A4 hemill) og ciklósporíns (miðlungs CYP3A4 hemill) jók AUC fyrir tofacitinib, en rífampicín (öflugur CYP virkir) minnkaði AUC fyrir tofacitinib. Samtímisgjöf tofacitinibs með öflugum CYP virkjum (t.d. rífampicíni) getur valdið því að klínísk svörun hverfi eða minnki (sjá mynd 1). Ekki er mælt með gjöf öflugra CYP3A4 virkja samtímis tofacitinibi. Samtímisgjöf ketókónazóls og flúkónazóls jók C_{max} fyrir tofacitinib, en takrólímus, ciklósporín og rífampicín minnkuðu C_{max} fyrir tofacitinib. Samhliðagjöf með MTX 15-25 mg einu sinni í viku hafði engin áhrif á lyfjahvörf tofacitinibs hjá sjúklingum með iktsýki (sjá mynd 1).

Mynd 1. Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tofacitinibs



Ath.: Viðmið er gjöf tofacitinibs eingöngu

^a Minna skal skammt tofacitinibs í 5 mg filmuhúðaðar töflur einu sinni á dag eða jafngildi mixtúru miðað við líkamspyngd hjá sjúklingum sem fá 5 mg eða jafngildi miðað við líkamspyngd tvisvar á dag (sjá kafla 4.2).

Möguleg áhrif tofacitinibs á lyfjahvörf annarra lyfja

Samtímisgjöf tofacitinibs hafði engin áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarna til inntöku, levonorgestrels og etínýl estradíóls, hjá heilbrigðum kvenkyns sjálfbóðaliðum.

Hjá sjúklingum með iktsýki minnkaði samtímisgjöf tofacitinibs og MTX 15-25 mg einu sinni í viku bæði AUC og C_{max} fyrir MTX um 10% og 13%, í þessari röð. Minnkun útsetningar fyrir MTX réttlætir ekki breytingar á einstaklingsbundnum skömmtum MTX.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir liggja fyrir um notkun tofacitinibs á meðgöngu. Sýnt hefur verið fram á að tofacitinib valdi vansköpun hjá rottum og kaninum og hafi áhrif á fæðingu og þroska fyrir og eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Til öryggis á ekki að nota tofacitinib á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir kvenna

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með tofacitinibi stendur og í minnst 4 vikur eftir síðasta skammt.

Brjóstagjöf

Byggt á birtum gögnum, skilst tofacitinib út í brjóstamjólk. Áhrif tofacitinibs á barn á brjósti út frá vísindagreinum og upplýsingum eftir markaðssetningu eru ekki þekkt og takmörkuð við lítinn fjölda tilvika án orsakatengdra aukaverkana. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem höfð eru á brjósti. Til öryggis á ekki að nota tofacitinib meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum áhrifum á frjósemi í mönnum. Hjá rottum skerti tofacitinib frjósemi kvendýra en ekki karldýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tofacitinib hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Iktsýki

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4). Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar voru algengustu alvarlegu sýkingarnar sem tilkynnt var um við notkun tofacitinibs lungnabólga (1,7%), ristill (0,6%), þvagfærasýking (0,4%), húðbeðsbólga (0,4%), sarpbólga (0,3%) og botnlangabólga (0,2%). Meðal tækifærissýkinga hefur verið tilkynnt um berkla og aðrar mýkóbakteríusýkingar, sætummyglusveppasýkingu (cryptococcus), váfumygla (histoplasmosis), hvítsveppasýkingu í vélinda, ristil í mörgum húðgeirum, cýtómegalóveirusýkingu, BK veirusýkingar og hvanneyrarveiki (listeriosis) við notkun tofacitinibs. Hjá sumum sjúklingum hefur komið fram dreifður fremur en staðbundinn sjúkdómur. Aðrar alvarlegar sýkingar sem ekki var tilkynnt um í klínískum rannsóknum geta einnig komið fram (t.d. þekjummygla (coccidioidomycosis)).

Algengustu aukaverkanirnar sem voru tilkynntar á fyrstu 3 mánuðum tvíblindu samanburðarrannsóknanna með lyfleysu eða metótrexati voru höfuðverkur (3,9%), sýkingar í efri öndunarvegi (3,8%), veirusýking í efri öndunarvegi (3,3%), niðurgangur (2,9%), ógleði (2,7%) og háþrýstingur (2,2%).

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana á fyrstu 3 mánuðum í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu og MTX var 3,8% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib. Algengustu sýkingarnar sem ollu því að meðferð var hætt á fyrstu 3 mánuðum klínísku samanburðarrannsóknanna voru ristill (0,19%) og lungnabólga (0,15%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem fram koma í töflunni hér fyrir neðan eru úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki, sóragigt og sáraristilbólgu og eru settar fram eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Tafla 7: Aukaverkanir

Lífæraflokkur	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Koma örsjalda fyrir <1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga Inflúensa Ristill Þvagfærasýking Skútabólga Berkjubólga Nefkoksbólga Kokbólga	Berklar Sarpbólga Nýra- og skjódubólga Húðbeðsbólga Herpes simplex Maga- og garnabólga vegna veirusýkingar Veirusýking	Blóðeitrun Þvagsýklasótt Dreifðir berklar Bakteríublóðsmit <i>Pneumocystis jirovecii</i> lungnabólga Lungnabólga vegna pneumókokkasýk ingar Lungnabólga vegna bakteríusýkingar Cýtómeagalóveiru sýking Liðbólga vegna bakteríusýkingar	Berklar í miðtaugakerfi Heilahimnubólga vegna sætumyglu Drepfellsbólga Heilabólga Bakteríublóðsmit vegna stafilókokka <i>Mycobacterium avium</i> fjölþætt sýking Óhefðbundin sýking af völdum mýkóbakteríusýk la	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)		Lungnakrabbamein Húðkrabbamein önnur en sortuæxli	Eitilfrumuæxli		
Ónæmiskerfi					Ofnæmi* Ofnæmisbjúgur* Ofsakláði*
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð Blóðleysi	Hvítfrumnafæð Daufkyrningafæð			
Efnaskipti og næring		Blóðfituröskun (dyslipidaemia) Blóðfituaukning Ofþornun			
Geðræn vandamál		Svefnleysi			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Náladoði			
Hjarta		Hjartadrep			
Æðar	Háþrýstingur	Segarek í bláæðum**			
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mæði Stífla í ennisholum			
Meltingarfær i	Kviðverkur Uppköst Niðurgangur Ógleði Magabólga Meltingartruflanir				
Lifur og gall		Fituhrörnun í lifur Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði Hækkuð gildi transamínasa í blóði Hækkað gildi gamma glútamýl- transferasa í blóði	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa		

Lífæraflokkur	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Koma örsjalda fyrir <1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Húð og undirhúð	Útbrot Þrymlabólur	Roði Kláði			
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Liðbólga Sinarbólga	Verkur í vöðvum og beinum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur í útlimum	Sótthiti Þreyta			
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði	Hækkað gildi kreatíníns í blóði Hækkað gildi kólesteróls í blóði Hækkað gildi LDL-kólesteróls í blóði Þyngdaraukning			
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Liðbandstognum Vöðvatognum			

*Aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu

**Segarek í bláæðum nær yfir lungnasegarek, segamyndun í djúplægum bláæðum og segamyndun í sjónubláæð

Lýsing á völdum aukaverknum

Segarek í bláæðum

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N = 4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin og skammtaháð tíðni segareks í bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 5.1). Meirihluti þessara atvika var alvarlegur og sum ollu dauða. Tíðni (95% CI) lungnasegareks fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag var 0,17 (0,08-0,33), fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag 0,50 (0,32-0,74) og fyrir TNF-hemla 0,06 (0,01-0,17) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár. Samanborið við TNF-hemla var áhættuhlutfall (HR) fyrir lungnasegarek 2,93 (0,79-10,83) fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og 8,26 (2,49; 27,43) fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.1). Hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib þar sem sást lungnasegarek var meirihlutinn (97%) með áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum.

Sýkingar almennt

Iktsýki

Í klínískum 3. stigs samanburðarrannsóknunum, var tíðni sýkinga á 0-3 mánaða tímabili í hópnum sem fengu einlyfjameðferð með tofacitinibi, 16,2% (100 sjúklingar) í hópnum sem fékk 5 mg tvisvar á dag (samtsals 616 sjúklingar) og 17,9% (115 sjúklingar) í hópnum sem fékk 10 mg tvisvar á dag (samtsals 642 sjúklingar), samanborið við 18,9% (23 sjúklingar) í hópnum sem fékk lyfleysu (samtsals 122 sjúklingar). Í klínískum 3. stigs samanburðarrannsóknunum þar sem lyfið var gefið ásamt sjúkdómstemplandi gigtarlyfi, var tíðni sýkinga á 0-3 mánaða tímabili í hópnum sem fengu tofacitinib ásamt sjúkdómstemplandi gigtarlyfi 21,3% (207 sjúklingar) í hópnum sem fékk 5 mg tvisvar á dag (samtsals 973 sjúklingar) og 21,8% (211 sjúklingar) í hópnum sem fékk 10 mg tvisvar á dag (samtsals 969 sjúklingar), samanborið við 18,4% (103 sjúklingar) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (samtsals 559 sjúklingar).

Algengustu sýkingarnar sem tilkynnt var um voru sýkingar í efri öndunarfærum (3,7%) og nefkoksþólga (3,2%).

Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar (samtsals 4.867 sjúklingar) var heildartíðni sýkinga með tofacitiníbi 46,1 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár (43,8 og 47,2 sjúklingar með tilvik fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð). Hjá sjúklingum (samtsals 1.750) sem fengu einlyfjameðferð, var tíðnin 48,9 og 41,9 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð. Hjá sjúklingum (samtsals 3.117) sem fengu lyfið ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, var tíðnin 41,0 og 50,3 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár fyrir 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð.

Alvarlegar sýkingar

Iktsýki

Í 6 mánaða og 24 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum, var tíðni alvarlegra sýkinga hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 5 mg tofacitiníbi tvisvar á dag 1,7 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár. Í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 10 mg tofacitiníbi tvisvar á dag var tíðnin 1,6 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár, 0 tilvik á hver 100 sjúklingsár í lyfleysuhópnum og 1,9 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár í MTX hópnum.

Í rannsóknum sem stóðu í 6, 12 eða 24 mánuði var tíðni alvarlegra sýkinga í hópnum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 3,6 og 3,4 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár, í þessari röð, samanborið við 1,7 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi.

Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar var heildartíðni alvarlegra sýkinga 2,4 og 3,0 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingsár hjá hópnum sem fengu tofacitinib 5 mg og 10 mg tvisvar á dag, í þessari röð. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru meðal annars lungnabólga, ristill, þvagfærasýking, húðbeðsbólga, maga- og garnabólga og sarþbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga (sjá kafla 4.4).

Í umfangsmikilli (N = 4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum sást aukin og skammtaháð tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitiníbi samanborið við TNF-hemla (sjá kafla 4.4).

Tíðni (95% CI) alvarlegra sýkinga fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag var 2,86 (2,41; 3,37), fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag 3,64 (3,11; 4,23) og fyrir TNF-hemla 2,44 (2,02; 2,92) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár. Samanborið við TNF-hemla var áhættuhlutfall (HR) fyrir alvarlegar sýkingar 1,17 (0,79; 1,50) fyrir tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og 1,48 (1,17; 1,87) fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag.

Veiruendurvirkjun

Sjúklingar sem fá meðferð með tofacitiníbi og eru japanskir eða kóreskir, eða sjúklingar sem hafa verið lengi með iktsýki og hafa áður fengið tvö eða fleiri líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) eða sjúklingar með heildarfjölda eítílfrumna minni en 1.000 frumur/mm³ eða sjúklingar sem fá meðferð með 10 mg tvisvar á dag geta verið í aukinni hættu á að fá ristil (sjá kafla 4.4).

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, kom fram hækkað hlutfall ristils hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitiníbi samanborið við TNF-hemla. Nýgengishlutfall (95% öryggisbil) ristils fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla var 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57), og 1,18 (0,90; 1,52) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð.

Rannsóknarniðurstöður

Eitilfrumur

Í klínísku samanburðarrannsóknunum á ikstýki kom fram staðfest fækkun á heildarfjölda eitilfrumna í minni en 500 frumur/mm³ hjá 0,3% sjúklinga og heildarfjöldi eitilfrumna á bilinu 500 til 750 frumur/mm³ hjá 1,9% sjúklinga, samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag.

Í þýðinu með ikstýki sem notað var til að meta langtímaöryggi kom fram staðfest fækkun á heildarfjölda eitilfrumna í minna en 500 frumur/mm³ hjá 1,3% sjúklinga og heildarfjöldi eitilfrumna á bilinu 500 til 750 frumur/mm³ hjá 8,4% sjúklinga, samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag.

Staðfestur heildarfjöldi eitilfrumna sem var minni en 750 frumur/mm³ tengdist aukinni tíðni alvarlegra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Daufkynningar

Í klínísku samanburðarrannsóknunum á ikstýki kom fram staðfest fækkun daufkynninga undir 1.000 frumur/mm³ hjá 0,08% sjúklinga samanlagt hjá þeim sem fengu 5 mg tvisvar á dag og 10 mg tvisvar á dag. Engin tilvik um staðfesta fækkun daufkynninga undir 500 frumur/mm³ kom fram hjá neinum meðferðarhópi. Engin skýr tengsl voru milli daufkynningafæðar og alvarlegra sýkinga.

Í þýðinu með ikstýki sem notað var til að meta langtímaöryggi var mynstur og tíðni staðfestar fækkunar daufkynninga í samræmi við það sem kom fram í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá kafla 4.4).

Mælingar lifrarensíma

Staðfest hækkun gilda lifrarensíma í meira en þrisvar sinnum efri eðlileg mörk kom sjaldan fram hjá sjúklingum með ikstýki. Hjá þeim sjúklingum þar sem gildi lifrarensíma hækkuðu olli breyting á meðferð, svo sem að minnka skammta sjúkdómstemplandi gigtarlyfja sem gefin eru samtímis, að gera hlé á gjöf tofacitinibs eða minnka skammta af tofacitinibi, lækkuðu gilda lifrarensíma eða breytingu í eðlilegt horf.

Í samanburðarluta 3. stigs rannsóknarinnar á ikstýki á einlyfjameðferð (0-3 mánuðir) (rannsókn I, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,65% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,41% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Í þessari rannsókn sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,65% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,41% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í 3. stigs rannsókn á ikstýki á einlyfjameðferð (0-24 mánuðir) (rannsókn VI, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 7,1% í hópnum sem fékk MTX, 3,0% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 3,0% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Í þessari rannsókn sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 3,3% í hópnum sem fékk MTX, 1,6% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 1,5% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í samanburðarluta 3. stigs rannsóknanna á ikstýki þar sem sjúklingar fengu einnig sjúkdómstemplandi gigtarlyf (DMARD) (0-3 mánuðir) (rannsókn II-V, sjá kafla 5.1), sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 0,9% í hópnum sem fékk lyfleysu, 1,24% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 1,14% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Í þessum rannsóknum sást hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 0,72% í hópnum sem fékk lyfleysu, 0,5% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 0,31% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í langtíma framhaldsrannsóknum á ikstýki á einlyfjameðferð sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,1% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 1,4% í hópnum sem

fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá <1,0%, bæði í hópnum sem fékk 5 mg af tofacitinibi tvisvar á dag og hópnum sem fékk 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag.

Í langtíma framhaldsrannsóknunum á iktsýki þar sem sjúklingar fengu einnig sjúkdómstemprandi gigtarlyf (DMARD) sást hækkun á gildi ALAT umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 1,8% í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og 1,6% í hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag. Hækkun á gildi ASAT umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá < 1,0%, bæði í hópnum sem fékk 5 mg tofacitinib tvisvar á dag og hópnum sem fékk 10 mg tofacitinib tvisvar á dag.

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, sást hækkun á gildi ALAT um eða umfram 3x efri eðlileg mörk hjá 6,01%, 6,54% og 3,77% sjúklinga sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla, talið upp í sömu röð. Hækkun á gildi ASAT um eða umfram 3x efri eðlileg mörk sást hjá 3,21%, 4,57% og 2,38% sjúklinga sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemla, talið upp í sömu röð.

Lípíð

Hækkun á lípíðbreytum (heildarkólesteról, LDL-kólesteról, HDL-kólesteról, þrigglýseríð) var fyrst metin 1 mánuði eftir fyrsta skammt af tofacitinibi í tvíblindum samanburðarrannsóknunum á iktsýki. Hækkanir komu fram á þessum tímamarki og héldust stöðugar eftir það.

Breytingar á lípíðbreytum frá upphafi til rannsóknarloka (6-24 mánuðir) í klínískum samanburðarrannsóknunum á iktsýki eru teknar saman hér fyrir neðan:

- Meðalgildi LDL-kólesteróls hækkaði um 15% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 20% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 12 mánuði, og um 16% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 19% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 24 mánuði.
- Meðalgildi HDL-kólesteróls hækkaði um 17% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 18% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 12 mánuði, og um 19% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og um 20% hjá hópnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag eftir 24 mánuði.

Þegar meðferð með tofacitinibi var hætt lækkuðu lípíðgildi aftur í upphafsgildi.

Meðalgildi hlutfalla milli LDL-kólesteróls/HDL-kólesteróls og milli apólípópróteins B (ApoB)/ApoA1 voru að mestu óbreytt hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tofacitinibi.

Í klínískri samanburðarrannsókn á iktsýki dró úr hækkaða gildi LDL-kólesteróls og ApoB niður í upphafsgildi þegar meðferð með statínlyfjum var beitt.

Í þýðum með iktsýki sem notuð voru til að meta langtímaöryggi hélst hækkun lípíðbreyta í samræmi við það sem fram kom í klínískum samanburðarrannsóknunum.

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, komu fram breytingar á lípíðbreytum frá upphafi eftir 24 mánuði sem eru teknar saman hér fyrir neðan:

- Meðalgildi LDL-kólesteróls hækkaði um 13,80%, 17,04% og 5,50% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemil, talið upp í sömu röð, eftir 12 mánuði. Eftir 24 mánuði var hækkunin 12,71%, 18,14% og 3,64%, talið upp í sömu röð,
- Meðalgildi HDL-kólesteróls hækkaði um 11,71%, 13,63% og 2,82% hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag og TNF-hemil, talið upp í sömu

röð, eftir 12 mánuði. Eftir 24 mánuði var hækkunin 11,58%, 13,54% og 1,42%, talið upp í sömu röð.

Hjartadrep

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, var nýgengishlutfall (95% öryggisbil) hjartadreps, sem ekki var banvænt, fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53), og 0,16 (0,07; 0,31) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð. Tilkynnt var um nokkur dauðsföll vegna hjartadreps með svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi og með TNF-hemlum (sjá kafla 4.4 og 5.1). Í rannsókninni var krafa um að minnsta kosti 1.500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár.

Illkynja sjúkdómar fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli

Iktsýki

Í umfangsmikilli (N=4.362), slembiraðaðri rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, var nýgengishlutfall (95% öryggisbil) lungnakrabbameins fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) og 0,13 (0,05; 0,26) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.4 og 5.1). Í rannsókninni var krafa um að minnsta kosti 1.500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár.

Nýgengishlutfall (95% öryggisbil) eitilfrumuæxlis fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag, tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, og TNF-hemla var 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24), og 0,02 (0,00; 0,10) sjúklingar með atvik á hver 100 sjúklingaár, talið upp í sömu röð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Sjálfvakin barnafföllidagigt og barnasóragigt

Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt í klínísku þróunarætluninni voru í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki, að undanskildum sumum sýkingum (inflúensa, nefkoksþólga, skútabólga, veirusýking) og kvillum í meltingarfærum eða almennum aukaverkunum (kviðverkur, ógleði, uppköst, hiti, höfuðverkur, hósti), sem voru algengari hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt. MTX var algengasta hefðbundna, samtengda sjúkdómstempandi gigtarlyfið (csDMARD) sem var notað samhliða (á degi 1, tóku 156 sjúklingar metótrexat af 157 sjúklingum sem fengu csDMARD samhliða). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um öryggi tofacitinibs þegar það er notað samhliða öðrum csDMARD.

Sýkingar

Í tvíblinda hluta 3. stigs lykilrannsóknarinnar (rannsókn JIA-I), var sýking algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um (44,3%). Sýkingarnar voru almennt vægar til í meðallagi alvarlegar.

Í samþættu öryggisþýði voru 7 sjúklingar með alvarlegar sýkingar meðan á meðferð með tofacitinibi stóð innan tilkynningartímabilsins (allt að 28 daga eftir síðasta skammt rannsóknarlyfsins), með nýgengi sem samsvarar 1,92 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár: lungnabólga, utanbastsígerð (með skútabólgu og ígerð undir beinhimnu), hærubelgur, botnlangabólga, nýra- og skjóðubólga af völdum escherichia, ígerð í útlím og þvagfærasýking.

Í samþættu öryggisþýðinu fengu 3 sjúklingar ristil sem var ekki alvarlegur innan tilkynningartímabilsins með nýgengi sem samsvarar 0,82 sjúklingar með tilvik á hver 100 sjúklingaár. Einn (1) sjúklingur til viðbótar var með alvarlegan ristil utan tilkynningartímabilsins.

Aukaverkanir í lifur

Sjúklingar í JIA lykilrannsókninni þurftu að vera með gildi ASAT and ALAT lægri en 1,5 sinnum efri eðlileg mörk til að koma til greina til þátttöku í rannsókninni. Í samþættu öryggisþýðinu voru 2 sjúklingar með ALAT hækkun ≥ 3 sinnum efri eðlileg mörk í 2 heimsóknum í röð. Í hvorugu tilvikinu var Hy's Law viðmiðið uppfyllt. Báðir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með MTX og bæði tilvikin gengu til baka þegar notkun MTX var hætt og notkun tofacitiníbs var hætt fyrir fullt og allt.

Rannsóknarniðurstöður

Breytingar á rannsóknarniðurstöðum hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt í klínísku þróunaráætluninni voru í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki. Sjúklingar í JIA lykilrannsókninni þurftu að vera með blóðflagnafjölda ≥ 100.000 frumur/mm³ til að koma til greina til þátttöku í rannsókninni og því eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með sjálfvakta barnaliðagigt með blóðflagnafjölda < 100.000 frumur/mm³ áður en meðferð með tofacitiníbi er hafin.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ef ofskömmtn verður er mælt með því að fylgst sé með sjúklingnum vegna merkja og einkenna um aukaverkanir. Ekki er til sérstakt mótlyf við ofskömmtn með tofacitiníbi. Meðferð skal miðast við einkenni og vera til stuðnings.

Gögn um lyfjahvörf stakra skammta til og með 100 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að meira en 95% af gefnum skammti skiljist út innan 24 klukkustunda.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, Jak-hemlar; ATC-flokkur: L04AF01

Verkunarháttur

Tofacitinib er öflugur, sértækur hemill á ensím úr hópi Janus kínasa (JAK). Í ensímmælingum hamlar tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3, og að minna leyti TyK2. Aftur á móti er tofacitinib mjög sértækt gagnvart öðrum kínösum í genamengi manna. Í mannafrumum sýnir tofacitinib sértækni eftir virkni, þannig að það hamlar frekar boðum frá cýtókín viðtökum úr tveimur ólíkum einingum sem tengjast JAK3 og/eða JAK1 en boðum frá cýtókín viðtökum sem miðla boðum gegnum JAK2 þör. Hömlun tofacitiníbs á JAK1 og JAK3 veiklar boðmiðlun með interleukinum (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferonum af gerð I og gerð II, sem leiðir til breytinga á ónæmis- og bólguviðbrögðum.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með iktsýki var meðferð í allt að 6 mánuði með tofacitiníbi tengd skammtaháðri fækkun CD16/56+ náttúrulegra drápsfrumna í blóði og náði fækkunin áætluðu hámarki u.þ.b. 8-10 vikum eftir upphaf meðferðar. Þessar breytingar gengu yfirleitt til baka innan 2-6 vikna eftir að meðferð var hætt. Meðferð með tofacitiníbi var tengd skammtaháðri fjölgun B frumna. Breytingar á fjölda T-eitilfrumna og undirhópa T-eitilfrumna í blóði (CD3+, CD4+ og CD8+) voru litlar og breytilegar.

Eftir langtímameðferð (meðallengd tofacitinibs meðferðar u.þ.b. 5 ár) var miðgildi fækkunar eítílfurmu frá upphafi meðferðar 28% fyrir CD4+ frumur og 27% fyrir CD8+ frumur. Andstætt fækkun sem kom fram eftir skammtímameðferð fjölgaði CD16/56+ náttúrulegum drápsfrumum að miðgildi um 73% frá upphafi meðferðar. Fjöldi CD19+ B frumna jókst ekki frekar eftir langtímameðferð með tofacitinibi. Allar þessar breytingar á undirhópum eítílfurmu nálguðust aftur upphafsgildi þegar meðferð var hætt tímabundið. Engar vísbendingar voru um að samband sé milli alvarlegra sýkinga, tækifærissýkinga eða ristils og fjölda eítílfurmu í mismunandi undirhópum (sjá kafla 4.2 um eftirlit með heildarfjölda eítílfurmu).

Breytingar á heildarstyrk IgG, IgM og IgA í sermi á 6 mánaða tímabili með gjöf tofacitinibs hjá sjúklingum með iktsýki voru litlar, ekki skammtaháðar og svipaðar þeim sem sáust með lyfleysu, sem bendir til skorts á altækri vessabundinni bælingu.

Eftir meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með iktsýki kom fram hröð lækkun á gildi CRP (C-reactive protein) í sermi og hélst hún meðan á skammtagjöf stóð. Breytingar á gildi CRP sem fram komu við meðferð með tofacitinibi ganga ekki að fullu til baka innan 2 vikna eftir að lyfjagjöf er hætt, sem bendir til lengri endingar lyfhrifa en helmingunartíma.

Rannsóknir á bóluefnum

Í klínískri samanburðarrannsókn á sjúklingum með iktsýki sem hófu meðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag eða lyfleysu, var fjöldi þeirra sem svöruðu inflúensubóluefni svipaður í báðum hópum: tofacitinib (57%) og lyfleysa (62%). Með pneumókokkafjölsýkrubóluefni var fjöldi þeirra sem svöruðu eftirfarandi: 32% hjá sjúklingum sem fengu bæði tofacitinib og MTX; 62% hjá þeim sem fengu tofacitinib einlyfjameðferð; 62% hjá þeim sem fengu MTX einlyfjameðferð og 77% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Klínískt mikilvægi þessara upplýsinga er ekki þekkt, hins vegar fengust svipaðar niðurstöður í annarri rannsókn á inflúensubóluefni og pneumókokkafjölsýkrubóluefni hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib 10 mg tvisvar á dag til lengri tíma.

Gerð var samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með iktsýki sem einnig fengu MTX og voru bólusettir með veikluðu herpesveirubóluefni 2 til 3 vikum áður en þeir hófu 12 vikna meðferð með tofacitinibi 5 mg tvisvar á dag eða lyfleysu. Fram komu vísbendingar um vessabundna og frumubundna svörun gegn hlaupabóluveiru (VZV), bæði hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib og lyfleysu eftir 6 vikur. Þessi svörun var svipuð og sú sem fram kom hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum 50 ára og eldri. Hjá sjúklingi með enga sögu um hlaupabólusmit og engin hlaupabólumótefni í upphafi kom fram sýking með hlaupabólustofninum í bóluefninu 16 dögum eftir bólusetningu. Notkun tofacitinibs var hætt og sjúklingurinn náði sér eftir meðferð með hefðbundnum skömmtum af veirulyfjum. Þessi sjúklingur sýndi síðar kröftuga en síðkomna vessabundna og frumubundna svörun við bóluefninu (sjá kafla 4.4).

Verkun og öryggi

Klínísk svörun

Tofacitinib 3. stigs áætlunin fyrir sjálfvakta barnaliðagigt samanstóð af einni 3. stigs rannsókn sem er lokið (rannsókn JIA-I [A3921104]) og einni yfirstandandi langtíma framhaldsrannsókn (A3921145). Í þessum rannsóknum tóku þátt eftirfarandi undirhópar með sjálfvakta barnaliðagigt: sjúklingar með annað hvort RF+ eða RF- fjöliliðagigt, útbreidda fáliðagigt, altæka sjálfvakta barnaliðagigt með virka liðbólgu og engin núverandi altæk einkenni (vísað til þess sem pJIA gagnasett) og tveir aðskildir undirhópar sjúklinga með barnasóragigt og liðagigt tengda festumeini. Hins vegar voru aðeins þeir undirhópar sem voru annað hvort með RF+ eða RF- fjöliliðagigt eða útbreidda fáliðagigt í verkunarþýðinu fyrir sjálfvakta barnafjöliliðagigt; ófullnægjandi niðurstöður sáust hjá undirhópum sjúklinga með altæka sjálfvakta barnaliðagigt með virka liðbólgu og engin núverandi altæk einkenni. Sjúklingar með barnasóragigt tóku einnig þátt sem sérstakur undirhópur verkunar. Sjúklingar með liðagigt tengda festumeini voru ekki teknir með við greiningu á verkun.

Allir sjúklingar sem valdir voru til þátttöku í rannsókn JIA-I fengu með opnum hætti (open-label) tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag eða tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag í 18 vikur (tilkeyrslufasi); sjúklingum sem náðu a.m.k. ACR30 svörun fyrir sjálfvakta barnaliðagigt í lok opna fasans var slembiraðað (1:1) til að fá annað hvort virkar tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur eða tofacitinib mixtúru, eða lyfleysu í 26 vikna tvíblinda, lyfleysustýrða fasanum. Sjúklingar sem náðu ekki JIA ACR30 svörun í lok opna tilkeyrslufasans eða þar sem sjúkdómurinn blossaði einu sinni upp á hvaða tíma sem er hættu þátttöku í rannsókninni. Samtals tóku 225 sjúklingar þátt í opna tilkeyrslufasanum. Af þeim var hægt að slembiraða 173 (76,9%) sjúklingum í tvíblinda fasan til að fá annað hvort virkar tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur eða tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag (n=88) eða lyfleysu (n=85). 58 (65,9%) sjúklingar í tofacitinib hópnum og 58 (68,2%) sjúklingar í lyfleysuhópnum tóku MTX meðan á tvíblinda fasanum stóð, sem var leyfilegt en ekki krafist samkvæmt rannsóknaráætluninni.

133 sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt [RF+ eða RF- fjölliðagigt og útbreidda fáliðagigt] og 15 sjúklingum með barnasóragigt var slembiraðað í tvíblinda fasa rannsóknarinnar og teknir með við greiningar á verkun sem settar er fram hér fyrir neðan.

Teikn og einkenni

Marktækt minna hlutfall sjúklinga með sjálfvakta barnafjölliðagigt í rannsókn JIA-I sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag eða tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag voru með sjúkdóm sem blossaði upp í viku 44 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Marktækt herra hlutfall sjúklinga með barnafjölliðagigt sem fengu meðferð með tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum eða tofacitinib mixtúru náði JIA ACR30, 50 og 70 svörun samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í viku 44 (tafla 8).

Tíðni endurkomu sjúkdóms (disease flare-up) og JIA ACR30/50/70 niðurstaðna var tofacitinib 5 mg tvisvar dag í hag samanborið við lyfleysu hjá öllum undirflokkum RF+ fjölliðagigtar, RF- fjölliðagigtar, útbreiddrar fáliðagigtar og barnasóragigtar undirhópum sjálfvakinnar barnaliðagigtar og voru í samræmi við það sem sást hjá heildarþýðinu.

Tíðni endurkomusjúkdóms og JIA ACR30/50/70 niðurstaðna var tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í hag samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem fengu tofacitinib 5 mg tvisvar á dag með samhliða notkun MTX á degi 1 [n=101 (76%)] og hjá þeim sem fengu tofacitinib einlyfjameðferð [n=32 (24%)]. Auk þess var tíðni endurkomu sjúkdóms og JIA ACR30/50/70 niðurstaðna einnig tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í hag samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem höfðu áður fengið líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf (bDMARD) [n=39 (29%)] og þeim sem höfðu ekki áður fengið líffræðileg sjúkdómstemprandi gigtarlyf [n=94 (71%)].

Í rannsókn JIA-I í viku 2 í opna tilkeyrslufasanum var JIA ACR30 svörun hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt 45,03%.

Tafla 8: Aðal- og aukaendapunktur verkunar hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt í viku 44* í rannsókn JIA-I (öll p-gildi < 0,05)

Aðalendapunktur (leiðrétting af gerð I)	Meðferðarhópur	Tíðni	Munur (%) miðað við lyfleysu (95% CI)
Endurkoma sjúkdóms	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67)	28%	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Lyfleysa (N=66)	53%	
Aukaendapunktur (leiðrétting af gerð I)	Meðferðarhópur	Tíðni svörunar	Munur (%) miðað við lyfleysu (95% CI)
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67)	72%	24,7 (8,50; 40,8)
	Lyfleysa (N=66)	47%	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67)	67%	20,2 (3,72; 36,7)
	Lyfleysa (N=66)	47%	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67)	55%	17,4 (0,65; 34,0)
	Lyfleysa (N=66)	38%	
Aukaendapunktur (leiðrétting af gerð I)	Meðferðarhópur	LS meðaltal (SEM)	Munur (%) miðað við lyfleysu (95% CI)
Breyting frá tvíblindu upphafsgildi á CHAQ Disability Index mælikvarða	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22; -0,01)
	Lyfleysa (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = viðmið American College of Rheumatology; CHAQ = spurningalisti fyrir heilsumat barna (childhood health assessment questionnaire); CI = öryggisbil; JIA = sjálfvakinn barnaliðagigt; LS = minnstu fervik (least squares); n = fjöldi sjúklinga með athugasemdir við heimsókn; N = heildarfjöldi sjúklinga; SEM = staðalfrávik meðaltals

* 26 vikna tvíblindi fasinn er frá viku 18 til og með viku 44 á og eftir slembiröðunardag.

Endapunktur með leiðréttingu af gerð I eru prófaðir í þessari röð: endurkoma sjúkdóms, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ Disability Index mælikvarði.

Í tvíblinda fasanum sýndu allir þættir JIA ACR svörunar meiri framfarir frá opnu upphafsgildi (dagur 1) í viku 24 og viku 44 hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt sem fengu meðferð með tofacitinib mixtúru í skömmtum með 5 mg tvisvar á dag eða jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag samanborið við þá sem fengu lyfleysu í rannsókn JIA-I.

Líkamleg virkni og heilsutengd lífsgæði

Breytingar á líkamlegri virkni í rannsókn JIA-I voru mældar á CHAQ Disability Index mælikvarða. Meðalbreyting frá tvíblindu upphafsgildi á CHAQ-Disability Index mælikvarða hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt var marktækt minni hjá hópnum sem fékk tofacitinib 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag eða tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag samanborið við lyfleysu í viku 44 (tafla 8). Niðurstöður meðalbreytinga frá tvíblindu upphafsgildi á CHAQ-Disability Index mælikvarða voru tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í hag samanborið við lyfleysu í öllu undirflokkum RF+ fjölliðagigtar, RF- fjölliðagigtar, útbreiddrar faliðagigtar og barnasóragigtar undirhópum sjálfvakinnar barnaliðagigtar og voru í samræmi við það sem sást hjá heildarrannsóknarþýðinu.

Langtíma samanburðarupplýsingar um öryggi við iktsýki

ORAL Surveillance rannsóknin (A3921133) var umfangsmikil (N=4.362), slembiröðuð rannsókn á öryggi lyfsins eftir markaðssetningu, með samanburði við virkt lyf, hjá sjúklingum með iktsýki 50 ára og eldri og með minnst einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdómum skilgreindir sem: núverandi reykingar, greindur háþrýstingur, sykursýki, fjölskyldusaga um ótímabæran kransæðasjúkdóm, saga um kransæðasjúkdóm, m.a. saga um enduræðun, kransæðahjáveituaðgerð, hjartadrep, hjartastopp, óstöðuga hjartaöng, brátt kransæðaheilkenni og sjúkdómar utan liðamóta sem tengjast iktsýki, s.s. hnúðar, Sjögrens heilkenni, blóðleysi vegna bólgusvörunar, einkenni í lungum). Meirihluti (meira en 90%) sjúklinga sem fengu tofacitinib sem reyktu eða höfðu áður reykt höfðu gert það í meira en 10 ár og miðgildi var 35,0 og 39,0 reykingsár, talið upp í sömu röð. Skilyrði við inntöku í rannsóknina var að sjúklingar fengju jafnan skammt af metótrexati; aðlögun skammta var leyfileg meðan á rannsókn stóð.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, tofacitinib 5 mg tvisvar á dag eða TNF-hemil (TNF-hemill var annaðhvort etanercept 50 mg einu sinni í viku eða adalimumab 40 mg aðra hverja viku) í hlutfallinu 1:1:1, í opinni rannsókn. Sameiginlegir aðalendapunktur voru metin tilvik illkynja sjúkdóma fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli (NMSC) og metin alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE); uppsöfnuð tíðni og tölfræðilegt mat á endapunktum voru blinduð. Styrkur rannsóknarinnar byggðist á fjölda tilvika (event-powered) og krafðist þess að a.m.k. 1.500 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár. Rannsóknarmeðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag var stöðvuð og sjúklingar sem fengu hana skiptu yfir í 5 mg tvisvar á dag vegna skammtaháðra ummerkja um segarek í bláæðum. Fyrir sjúklinga í meðferðarminnum sem fékk tofacitinib 10 mg tvisvar á dag, voru gögnin sem safnað var fyrir og eftir skammtabreytinguna, greind í upphaflegu slembiröðuð meðferðarhópunum.

Rannsóknin uppfyllti ekki viðmiðið um að vera ekki lakara (non-inferiority criterion) fyrir aðalsamanburð sameinaðra tofacitinib skammta miðað við TNF-hemil þar sem efri mörk 95% öryggisbils áhættuhlutfallsins (HR) var umfram fyrirfram skilgreinda viðmiðið um að vera ekki lakara sem var 1,8 fyrir metin (adjudicated) alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE) og metinn illkynja sjúkdóm fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli.

Niðurstöður metinna alvarlegra hjarta- og æðaatvika (MACE), metinna illkynja sjúkdóma fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli (NMSC) og valinna annarra atvika eru sýndar hér fyrir neðan.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik (meðtalið hjartadrep) og segarek í bláæðum

Hjartadrep, sem leiddi ekki til dauða, sást oftast hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil. Fram kom skammtaháð aukning segareks í bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 9: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall alvarlegra hjarta- og æðaatvika, hjartadreps og segareks í bláæðum

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag ^a	Sameinað tofacitinib ^b	TNF hemill (TNFi)
MACE^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% CI) vs TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Banvænt hjartadrep^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Hjartadrep sem leiddi ekki til dauða^c				
IR (95% CI) per 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% CI) vs TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

VTE^d				
IR (95% CI) per 100 PY	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95% CI) vs TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95% CI) per 100 PY	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT^d				
IR (95% CI) per 100 PY	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95% CI) vs TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^b Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

^c Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 60 daga frá því meðferð var hætt.

^d Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því meðferð var hætt.

Skammstafanir: MACE = alvarleg hjarta- og æðaatvik, VTE = segarek í bláæðum, PE = lungnarek, DVT = segamyndun í djúplægum bláæðum, TNF = æxlisdrepsþáttur, IR = nýgengishlutfall, HR = áhættuhlutfall, CI = öryggisbil, PY = sjúklingaár, Inf = óendanleiki

Borin voru kennsl á eftirfarandi þætti sem gáfu forspárgildi fyrir þróun hjartadreps (banvæns og hjartadreps sem leiddi ekki til dauða) með notkun Cox líkans með mörgum breytistærðum ásamt úrdregnu vali (backward selection): aldur $\geq$ 65 ár, karlkyns, núverandi reykingar eða fyrri saga um reykingar, saga um sykursýki, og saga um kransæðasjúkdóm (sem felur í sér hjartadrep, kransæðasjúkdóm, áreynsluhjartaöng (stable angina) og aðgerðir á kransslagæðum) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Illkynja sjúkdómar

Illkynja sjúkdómar, fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, sérstaklega lungnakrabbamein, eitilfrumuæxli og aukning húðkrabbameina annarra en sortuæxla, sáust oftast hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi samanborið við TNF-hemil.

Tafla 10: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall illkynja sjúkdóma^a

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag^b	Sameinað tofacitinib^c	TNF hemill (TNFi)
Illkynja sjúkdómar fyrir utan NMSC				
IR (95% CI) per 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% CI) vs TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Lungnakrabbamein				
IR (95% CI) per 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% CI) vs TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Eitilkrabbamein				
IR (95% CI) per 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% CI) vs TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) per 100 PY	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95% CI) vs TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a Fyrir illkynja sjúkdóma fyrri utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli, lungnakrabbamein og eitilfrumuæxli, byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða eftir að meðferð var hætt allt til enda rannsóknarinnar. Fyrir húðkrabbamein önnur en sortuæxli, byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því að meðferð var hætt.

^b Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^c Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag^b	Sameinað tofacitinib^c	TNF hemill (TNFi)
--	---	--	---	------------------------------

Skammstafanir: NMSC = húðkrabbamein önnur en sortuæxli, TNF = æxlisdrepsþáttur, IR = nýgengishlutfall, HR = áhættuhlutfall, CI = öryggisbil, PY = sjúklingaár

Borin voru kennsl á eftirfarandi þætti sem gáfu forspárgildi fyrir þróun illkynja sjúkdóms fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli með notkun Cox líkans með mörgum breytistærðum ásamt úrdregnu vali (backward selection): aldur ≥ 65 ár og núverandi reykingar eða fyrri saga um reykingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Dánartíðni

Aukin dánartíðni sást hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tofacitinibi, samanborið við TNF-hemla. Dauðsföll urðu aðallega vegna hjarta- og æðaatvika, sýkinga og illkynja sjúkdóma.

Tafla 11: Nýgengishlutfall og áhættuhlutfall dánartíðni^a

	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag^b	Sameinað tofacitinib^c	TNF hemill (TNFi)
Dánartíðni (allar orsakir)				
IR (95% CI) per 100 PY	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95% CI) vs TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Banvænar sýkingar				
IR (95% CI) per 100 PY	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% CI) vs TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Banvæn hjarta- og æðaatvik				
IR (95% CI) per 100 PY	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95% CI) vs TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Banvænir illkynja sjúkdómar				
IR (95% CI) per 100 PY	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95% CI) vs TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Byggt á atvikum sem komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 28 daga frá því meðferð var hætt.

^b Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag meðferðarhópurinn inniheldur gögn fyrir þá sjúklinga sem skiptu úr tofacitinib 10 mg tvisvar á dag í tofacitinib 5 mg tvisvar á dag vegna breytinga sem gerðar voru á rannsókninni.

^c Sameinað fyrir tofacitinib 5 mg tvisvar á dag og tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

Skammstafanir: TNF = æxlisdrepsþáttur, IR = nýgengishlutfall, HR = áhættuhlutfall, CI = öryggisbil, PY = sjúklingaár, Inf = óendanleiki

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tofacitinibs einkennast af hröðu frásogi (hámarksplasmaþéttni er náð innan 0,5-1 klst.), hröðu brotthvarfi (helmingunartími er ~3 klst.) og aukningu altækrar útsetningar í hlutfalli við skammtastærð. Jafnvægi í styrk er náð á 24-48 klst. með óverulegri uppsöfnun eftir lyfjagjöf tvisvar á dag.

Frásog og dreifing

Tofacitinib frásogast vel og líffræðilegt aðgengi eftir inntöku er 74%. Gjöf tofacitinibs samtímis fituríkri máltíð olli engum breytingum á AUC en C_{max} minnkaði um 32%. Í klínískum rannsóknum var tofacitinib gefið án tillits til máltíða.

Eftir lyfjagjöf í æð er dreifingarrúmmálið 87 l. Um það bil 40% af tofacitinibi í blóði binst próteinum í plasma. Tofacitinib binst aðallega albúminu og virðist ekki bindast $\alpha 1$ -acid glýkópróteini. Tofacitinib dreifist jafnt milli rauðra blóðkorna og plasma.

Umbrot og brotthvarf

Um það bil 70% úthreinsunar tofacitinibs verða vegna umbrots í lifur og 30% af lyfinu skilst óbreytt út

gegnum nýrun. Umbrot tofacitinibs verður aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 með minniháttar þátttöku CYP2C19. Í rannsókn á geislamerktu lyfi hjá mönnum kom meira en 65% af heildargeislavirkni í blóði fram sem óbreytt virkt efni, en 35% komu fram í 8 hvarfefnum, hvert um sig innihélt minna en 8% af heildargeislavirkninni. Öll umbrotsefni hafa sést í dýrarannsóknum og gert er ráð fyrir að þau hafi minna en einn tíunda af getu tofacitinibs til að hamla JAK1/3. Engar vísbendingar hafa komið fram um þrívíddarbreytingu (stereo conversion) á lyfinu í sýnum úr mönnum. Lyfjafræðileg virkni tofacitinibs er talin vera af völdum óbreyttrar sameindar. Tofacitinib er hvarfefni *in vitro* fyrir MDR1, en ekki fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP), OATP1B1/1B3 eða OCT1/2.

Skert nýrnastarfsemi

Einstaklingar með vægt (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.), miðlungi alvarlega (kreatínínúthreinsun 30-49 ml/mín.) og alvarlega (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi voru með 37%, 43% og 123% hærra AUC, í þessari röð, en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, var þáttur skilunar í heildarúthreinsun tofacitinibs tiltölulega lítill. Eftir stakan 10 mg skammt var meðalgildi AUC hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, miðað við mældan styrk á degi sem ekki var farið í skilun, um það bil 40% (90% öryggisbil: 1,5-95%) hærra en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Í klínískum rannsóknum var tofacitinib ekki metið hjá sjúklingum þar sem kreatínínúthreinsun í upphafi (metin með Cockcroft-Gault jöfnu) var minni en 40 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Einstaklingar með vægt (Child Pugh A) og miðlungi alvarlega (Child Pugh B) skerta lifrastarfsemi voru með 3% og 65% hærra AUC, í þessari röð, en einstaklingar með eðlilega lifrastarfsemi. Í klínískum rannsóknum var notkun tofacitinibs ekki rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh C) (sjá kafla 4.2 og 4.4), eða hjá einstaklingum sem reyndust jákvæðir fyrir lifrabólgu B eða C.

Milliverkanir

Tofacitinib er ekki hemill eða virkir fyrir CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og er ekki hemill fyrir UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er ekki hemill fyrir MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eða MRP við þétti sem hefur klíníska þýðingu.

Lyfjahvörf hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Þýðisgreining á lyfjahvörfum byggð á niðurstöðum eftir gjöf á bæði tofacitinib 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag og tofacitinib mixtúru byggt á jafngildi miðað við líkamsþyngd tvisvar á dag bendir til þess að úthreinsun og dreifingarrúmmál tofacitinib lækkuðu bæði með minni líkamsþyngd hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að enginn klínískt marktækur munur sé á útsetningu fyrir tofacitinibi (AUC) á grundvelli aldurs, kynþáttar, kyns, tegundar sjúklings eða alvarleika sjúkdóms í upphafi. Breytileiki milli sjúklinga (% breytistuðull) í (AUC) er áætlaður u.þ.b. 24%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum komu fram áhrif á ónæmiskerfið og blóðmyndunarkerfið sem voru talin vera af völdum lyfjafræðilegra eiginleika tofacitinibs (JAK hemlunar). Afleidd áhrif ónæmisbælingar, eins og bakteríu- og veirusýkingar og eitilfrumuæxli komu fram við klíníska skammta. Eitilfrumuæxli kom fram hjá 3 af 8 fullorðnum öpum við útsetningu sem var 6 eða 3 sinnum hærri en klínísk útsetning (AUC fyrir óbundið lyf hjá mönnum við 5 mg eða 10 mg skammt tvisvar á dag) og 0 af 14 ungum öpum við 5 eða 2,5 sinnum klíníska útsetningu af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Utsetning hjá öpum við þétti þar sem ekkert eitilfrumuæxli kom fram (no observed adverse effect level, NOAEL) var um það bil 1 eða 0,5 sinnum klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Meðal annarra niðurstaðna við skammta sem gefa meiri útsetningu en útsetning fyrir menn eru áhrif á lifur og meltingarfæri.

Tofacitinib er ekki stökkbreytandi og hefur enga eiturverkun á erfðæfni samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og *in vivo* prófa fyrir stökkbreytingum í genum og litningabrenslum.

Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif tofacitinibs voru metin í 6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rasH2 erfðabreyttum músum og í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum. Tofacitinib var ekki krabbameinsvaldandi í músum við útsetningu sem var allt að 38 eða 19 sinnum meiri en klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Fram komu góðkynja æxli í millivefsfrumum í eistum (Leydig-frumum) hjá rottum: góðkynja æxli í Leydig-frumum hjá rottum eru ekki talin tengjast hættu á æxlum í Leydig-frumum hjá mönnum. Brúnfituæxli (æxli í brúnum fituvef) komu fram í kvenkyns rottum við útsetningu sem var 83 eða 41 sinni klínísk útsetning eða hærri miðað við skammta 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag. Góðkynja hóstarkirtilsæxli komu fram í kvenkyns rottum við útsetningu sem var 187 eða 94 sinnum hærri en klínísk útsetning af 5 mg eða 10 mg tvisvar á dag.

Sýnt var fram á að tofacitinib var vansköpunarvaldandi hjá rottum og kaninum og hafði áhrif á frjósemi hjá kvenkyns rottum (lægri þungunartíðni; fækkun gulbúa, hreiðrunarstaða fósturvísis og lífvænlegra fóstura; og fjölgun snemmkominna fósturvísna), fæðingu og þroska fyrir og eftir fæðingu. Tofacitinib hafði engin áhrif á frjósemi karlkyns dýra, hreyfanleika eða þéttleika sæðfrumna. Tofacitinib skildist út í móðurmjólk hjá rottum við styrk sem var u.þ.b. 2-falt hærri en í sermi frá 1 til 8 klst. eftir skammtagjöf. Í rannsóknnum á ungum rottum og öpum komu engin áhrif tengd tofacitinibi fram á beinþroska karlkyns eða kvenkyns dýra við útsetningu svipaðri þeirri sem náðist við samþykktu skammta fyrir menn.

Engar niðurstöður tengdar tofacitinibi sáust í rannsóknnum á ungum dýrum sem benda til meira næmi hjá börnum samanborið við fullorðna. Í rannsókn á frjósemi hjá ungum rottum voru engin merki um eiturverkun á þroska, engin áhrif á kynþroskun og engin merki um eiturverkun á æxlun (mökun og frjósemi) eftir kynþroska. Í 1 mánaðar rannsókn á ungum rottum og 39 vikna rannsókn á ungum öpum komu fram áhrif tengd tofacitinibi á ómæmisfræðilegar og blóðfræðilegar breytur sem voru í samræmi við JAK1/3 og JAK2 hömlun. Þessi áhrif voru afturkræf og í samræmi við þau sem sáust einnig hjá fullorðnum dýrum við svipaða útsetningu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vínberjabragðefni [sem inniheldur própýlenglýkól (E1520), glýserín (E422) og náttúrleg bragðefni]
Saltsýra
Mjólkursýra (E270)
Eimað vatn
Natríumbenzóat (E211)
Súkralósi (E955)
Xylitól (E967)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun

Farga skal lyfinu 60 dögum eftir fyrstu opnun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegu glasi og umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3

6.5 Gerð fláts og innihald

Hvít HDPE 250 ml glös sem innihalda 240 ml af mixtúru með pólýprópýlen barnaöryggisloki með PP fððri lokuð með hitainnsigli úr álþynnu og 5 ml skammtasprautu með 3,2 ml, 4 ml og 5 ml kvarða.

Lokunarkerfi flátsins er einnig með lágpéttni pólýetýleni (LDPE) millistykki til að þrýsta í glasið.

Pakkningastærð: hver pakking inniheldur eitt glas, eitt millistykki til að þrýsta í glasið og eina skammtasprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/015

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Þýskland

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu XELJANZ í hverju aðildarríki skulu markaðsleyfishafi og lyfjafyrirvöld í hverju ríki koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar. Markaðsleyfishafi skal tryggja að heilbrigðisstarfsmenn sem hafa í huga að ávísa XELJANZ í hverju aðildarríki þar sem XELJANZ er markaðssett hafi fengið fræðslupakka.

Aðalmarkmið áætlunarinnar er að auka vitund um þá áhættu sem fylgir lyfinu, einkum með tilliti til

alvarlegra sýkinga, segareks í bláæðum (segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek), hjarta- og æðasjúkdóma (að undanskildu hjartadrep), hjartadreps, ristils, berkla og annarra tækifærissýkinga, illkynja sjúkdóma (að meðtöldu eitilfrumuæxli og lungnakrabbameini), götunar á meltingarvegi, millivefslungnasjúkdóms og óeðlilegra rannsóknarniðurstaðna.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem XELJANZ er markaðssett, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi eða noti XELJANZ aðgang að eða fái eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingaefni fyrir sjúklinga
- **Fræðsluefni fyrir lækna** skal innihalda:
 - Samantekt á eiginleikum lyfsins
 - Bækling fyrir heilbrigðisstarfsmenn
 - Gátlista fyrir lækna sem ávísa lyfinu
 - Öryggiskort fyrir sjúklinga
 - Tilvísun á vefsíðu með fræðsluefninu og öryggiskorti fyrir sjúklinga
- **Bæklingur fyrir heilbrigðisstarfsmenn** skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Viðeigandi upplýsingar um þá öryggisþætti sem getið er um í kaflanum „Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu“ (t.d. alvarleiki, umfang, tíðni, tími þar til aukaverkun kemur fram og hvort aukaverkunin gengur til baka, ef við á)
 - Upplýsingar um hópa sem eru í meiri áhættu varðandi öryggisþætti sem getið er um í kaflanum „Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu“ (svo sem frábendingar, áhættuþættir, aukin áhætta vegna milliverkana við ákveðin lyf)
 - Upplýsingar um hópa sem eru í meiri áhættu varðandi segarek í bláæðum, hjarta- og æðasjúkdóma að meðtöldu hjartadrep, og illkynja sjúkdóma (að meðtöldu eitilfrumuæxli og lungnakrabbameini)
 - Upplýsingar um notkun XELJANZ hjá sjúklingum 65 ára og eldri, þ.m.t. upplýsingar um sérstaka áhættu hjá þessum hópi (t.d. alvarlegar sýkingar, hjartadrep, illkynja sjúkdómar, dauðsföll af öllum orsökum), og upplýsingar um hvernig draga megí úr þeirri áhættu sem fylgir tofacitinib hjá sjúklingum 65 ára og eldri í klínískri notkun, þ.e. tilmæli um að aðeins skuli nota tofacitinib hjá sjúklingum 65 ára og eldri ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir
 - Upplýsingar um hvernig draga megí úr áhættu sem getið er um í kaflanum „Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu“ með viðeigandi eftirliti og stjórnun (þ.e. hverjir mega fá lyfið, hvað á að gera, hvað á ekki að gera og hver er líklegastur til að verða fyrir áhrifum við mismunandi aðstæður, eins og hvenær skal takmarka eða hætta ávísun/inntöku, hvernig gefa skal lyfið, hvenær skal auka/minnka skammta lyfsins með tilliti til rannsóknarniðurstaðna, ummerkja og einkenna)
 - Upplýsingar um hvernig draga megí úr hættu á segareki í bláæðum, hjarta- og æðasjúkdómum að meðtöldu hjartadrep, og illkynja sjúkdómum (að meðtöldu eitilfrumuæxli lungnakrabbameini og húðkrabbameini öðru en sortuæxli) í klínískri notkun, þ.e.:
 - Segarek í bláæðum: Gæta skal varúðar við notkun tofacitinibs hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum.
 - Alvarleg hjarta- og æðaatvik og hjartadrep: Hjá sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með sögu um æðakölkun eða með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, skal aðeins nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir
 - Illkynja sjúkdómar: Hjá sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdómur eða saga um illkynja sjúkdóm fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli sem hefur verið meðhöndlað með góðum árangri) skal aðeins nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir

- Skammtar fyrir viðhaldsmeðferð við sáraristilbólgu: tofacitinib 10 mg tvisvar á dag er ekki ráðlagt í viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir segamyndun í bláæðum, hjarta- og æðaatvikum og illkynja sjúkdómum, nema ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir
 - Lykilatriði sem skal miðla í ráðgjöf til sjúklinga
 - Leiðbeiningar um hvernig bregðast skal við mögulegum aukaverkunum
 - Upplýsingar um BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER gagnagrunnana, gagnagrunna fyrir sáraristilbólgu og gagnagrunna fyrir sjálfvakta barnafjölliðagigt (pJIA) og barnasóragigt og mikilvægi þess að taka þátt í gagnasöfnun þeirra
 - Bólusetningaráætlun skal lokið áður en meðferð hefst þar sem ráðlagt er að lifandi bóluefni séu ekki gefin samhliða tofacitinibi
- **Gátlisti fyrir lækna sem ávísar lyfinu** skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Lista yfir rannsóknir sem skal framkvæma við skimun og viðhaldsmeðferð sjúklings í upphafi meðferðar
 - Bólusetningaráætlun sem skal ljúka fyrir meðferð
 - Sérstök tilvísun um að sjúklingurinn hafi verið upplýstur og skilji að notkun tofacitinibs sé ekki ráðlögð á meðgöngu og við brjóstagið og að konur á barneignaraldri skuli nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með tofacitinibi stendur og í minnst 4 vikur eftir síðasta skammtinn
 - Að ræða skuli við sjúklinginn um áhættu/ávinning notkunar tofacitinibs og að hann skuli fá afhent öryggiskort fyrir sjúklinga og það rätt við sjúklinginn
 - Samhliða sjúkdómar þar sem þarf að gæta varúðar þegar XELJANZ er gefið og aðstæður þar sem ekki má gefa XELJANZ
 - Leiðbeiningar um hvernig draga megir úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum að meðtöldu hjartadrepi og illkynja sjúkdómum (að meðtöldu eitilfrumuæxli, lungnakrabbameini og húðkrabbameini öðru en sortuæxli), þ.e.:
 - Alvarleg hjarta- og æðaatvik og hjartadrep: Hjá sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með sögu um æðakölkun eða með aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum, skal aðeins nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir
 - Illkynja sjúkdómar: Hjá sjúklingum 65 ára og eldri, núverandi eða fyrrverandi langtíma reykingafólki og sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdómur eða saga um illkynja sjúkdóm fyrir utan húðkrabbamein önnur en sortuæxli sem hefur verið meðhöndlað með góðum árangri) skal aðeins nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir
 - Leiðbeiningar um að hjá sjúklingum 65 ára og eldri skuli aðeins nota tofacitinib ef engir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir
 - Lista yfir lyf sem ekki má gefa samhliða XELJANZ meðferð
 - Nauðsyn þess að ræða við sjúklinga um áhættu tengda notkun XELJANZ, einkum með tilliti til dauðsfalla af öllum orsökum, sýkinga, segareks í bláæðum (segarmyndunar í djúplægum bláæðum og lungnasegareks), hættu á hjarta- og æðasjúkdómum (að undanskildu hjartadrepi), hjartadreps, ristils, berkla og annarra tækifærissýkinga, illkynja sjúkdóma (að meðtöldu eitilfrumuæxli og lungnakrabbameini), götunar á meltingarvegi, millivefslungnasjúkdóms og óeðlilegra rannsóknarniðurstaðna
 - Áminningu um nauðsyn þess að fylgjast með ummerkjum og einkennum og óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum til að geta greint ofantalda áhættuþætti snemma
- **Öryggiskort fyrir sjúklinga** skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Varnaðarorð fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að umönnun sjúklingsins, þ. á m. í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn noti XELJANZ
 - Upplýsingar um að meðferð með XELJANZ geti aukið hættu á sýkingum, illkynja sjúkdómum (að meðtöldu lungnakrabbameini, eitilfrumuæxli og húðkrabbameini öðru en sortuæxli

- Upplýsingar um að sjúklingar skuli upplýsa heilbrigðisstarfsmenn ef þeir áætla að fá bólusetningu eða ef kvenkyns sjúklingur áætlar að verða þunguð
 - Ummerki eða einkenni eftirtalinna öryggisþátta og/eða hvenær skal hafa samband við heilbrigðisstarfsmann: sýkingar, segarek í bláæðum (segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek), hjartadrep, endurvirkjun herpesveiru (ristill), illkynja sjúkdóma (að meðtöldu lungnakrabbameini, eitilfrumuæxli), húðkrabbamein önnur en sortuæxli, hækkuð gildi transamínasa og möguleiki á lifrarskaða af völdum lyfja, götun á meltingarfærum, millivefslungnasjúkdómur, aukin ónæmisbæling þegar lyfið er notað samhliða lífrænum lyfjum og ónæmisbælandi lyfum, þ.m.t. B-frumu eyðandi lyfjum, aukin hætta á aukaverkunum þegar að XELJANZ er gefið samhliða metótrexati, áhrif á meðgöngu og fóstur, notkun meðan á brjóstagjöf stendur, áhrif á virkni bólusetninga og notkun lifandi og veiklaðra bóluefna.
 - Upplýsingar um hvernig skal hafa samband við lækinn sem ávísar lyfinu
- **Vefsíða með gagnasafni** skal innihalda:
 - Fræðsluefni á rafrænu formi
 - Öryggiskort fyrir sjúklinga á rafrænu formi
 - **Upplýsingaefni fyrir sjúklinga** skal innihalda:
 - Fylgiseðil
 - Öryggiskort fyrir sjúklinga
 - Notkunarleiðbeiningar

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 5 MG ÞYNNUPAKKNINGAR****1. HEITI LYFS**

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAREFNI

Meðal annarra innihaldsefna er laktósi. Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
182 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/003 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1178/004 182 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1178/014 112 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

XELJANZ 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMEKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR 5 MG TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

XELJANZ 5 mg töflur
tofacitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem MLH logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má, Þri, Mi, Fi, Fö, Lau, Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á 5 MG GLASI****1. HEITI LYFS**

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAREFNI

Meðal annarra innihaldsefna er laktósi. Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/001 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1178/002 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

XELJANZ 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMEKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 10 MG ÞYNNUPAKKNINGAR****1. HEITI LYFS**

XELJANZ 10 mg filmhúðaðar töflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAEFNI

Meðal annarra innihaldsefna er laktósi. Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmhúðaðar töflur
112 filmhúðaðar töflur
182 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/007 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1178/008 112 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1178/009 182 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

XELJANZ 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMEKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR 10 MG TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

XELJANZ 10 mg töflur
tofacitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem MLH logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má, Þri, Mi, Fi, Fö, Lau, Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á 10 MG GLASI

1. HEITI LYFS

XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAREFNI

Meðal annarra innihaldsefna er laktósi. Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/005 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1178/006 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

XELJANZ 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMEKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 11 MG ÞYNNUPAKKNINGAR****1. HEITI LYFS**

XELJANZ 11 mg forðatöflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 11 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAREFNI

Meðal annarra innihaldsefna er sorbitól (E420). Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 forðatöflur
91 forðatafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Má ekki mylja, skipta eða tryggja

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einu sinni á dag

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/012 28 forðatöflur
EU/1/17/1178/013 91 forðatafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

XELJANZ 11 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR 11 MG TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

XELJANZ 11 mg forðatöflur
tofacitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem MLH logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má, Þri, Mi, Fi, Fö, Lau, Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á 11 MG GLASI

1. HEITI LYFS

XELJANZ 11 mg forðatöflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 11 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAREFNI

Meðal annarra innihaldsefna er sorbitól (E420). Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur
90 forðatöflur
2 kísilhlaup sem þurrkefni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Má ekki mylja, skipta eða tryggja

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einu sinni á dag
Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/010 30 forðatöflur
EU/1/17/1178/011 90 forðatöflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

XELJANZ 11 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

XELJANZ 1 mg/ml mixtúra, lausn
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 1 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur própýlenglýkól (E1520), natríumbenzóat (E211). Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

240 ml Mixtúra, lausn
Eitt glas af mixtúru, eitt millistykki til að þrýsta í glasið og ein skammtasprauta.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fargið 60 dögum eftir fyrstu opnun
Dagsetning opnunar:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi og umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/015

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

XELJANZ 1 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMEKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

XELJANZ 1 mg/ml mixtúra, lausn
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 1 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur própýlenglýkól (E1520), natríumbenzóat (E211). Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

240 ml Mixtúra, lausn
Eitt glas af mixtúru, eitt millistykki til að þrýsta í glasið og ein skammtasprauta.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fargið 60 dögum eftir fyrstu opnun
Dagsetning opnunar:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi og umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1178/015

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMEKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling
XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur
XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur
tofacitinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils mun lækinn einnig láta þig fá öryggiskort fyrir sjúklinga sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að hafa í huga áður en þér er gefið XELJANZ og meðan á meðferð með XELJANZ stendur. Hafðu þetta öryggiskort ávallt meðferðis.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um XELJANZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota XELJANZ
3. Hvernig nota á XELJANZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á XELJANZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um XELJANZ og við hverju það er notað

XELJANZ er lyf sem inniheldur virka efnið tofacitinib.

XELJANZ er notað til meðferðar við eftirtöldum bólgusjúkdómum:

- iktsýki
- sóragigt
- sáraristilbólgu
- hryggikt
- sjálfvakín barnafjölliðagigt og barnasóragigt

Iktsýki

XELJANZ er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, langvarandi sjúkdómi sem einkum veldur verk og bólgu í liðum.

XELJANZ er notað ásamt metótrexati þegar fyrri meðferð við iktsýki hefur ekki reynst fullnægjandi eða þóðist illa. XELJANZ er einnig hægt að nota eitt sér þegar meðferð með metótrexati þólist illa eða meðferð með metótrexati er ekki ráðlögð.

Sýnt hefur verið fram á að XELJANZ dregur úr verkjum og bólgu í liðum og bætir getu til að sinna daglegum athöfnum þegar það er gefið eitt sér eða ásamt metótrexati.

Sóragigt

XELJANZ er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sjúkdóm sem nefnist sóragigt. Þetta er bólgusjúkdómur í liðum sem fylgir oft psoriasis. Ef þú ert með virka sóragigt munt þú fyrst fá annað lyf til meðferðar við sóragigt. Ef svörunin er ekki nægileg eða ef þú þólist ekki lyfið getur verið að þér verði gefið XELJANZ til að draga úr teiknum og einkennum virkrar sóragigtar og bæta getu þína til að sinna daglegum athöfnum.

XELJANZ er notað ásamt metótrexati til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóragigt.

Hryggikt

XELJANZ er notað til meðferðar við sjúkdómi sem nefnist hryggikt. Þetta er bólgusjúkdómur í mænu.

Ef þú ert með hryggikt gætir þú fyrst hafa fengið önnur lyf. Ef svörunin er ekki nægileg við þessum lyfjum, getur þér verið gefið XELJANZ. XELJANZ getur dregið úr verkjum í baki og bætt líkamlega virkni. Þesssi áhrif geta auðveldað daglegar athafnir og bætt lífsgæði.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli. XELJANZ er notað hjá fullorðnum sjúklingum til að draga úr teiknum og einkennum sáraristilbólgu þegar fyrri meðferð við sáraristilbólgu hefur ekki reynst fullnægjandi eða þoldist illa.

Sjálfvakin barnafjölliðagigt og barnasóragigt

XELJANZ er notað til meðferðar við virkri sjálfvakinni barnafjölliðagigt sem er langvarandi sjúkdómur sem veldur einkum verk og bólgu í liðum, hjá sjúklingum 2 ára og eldri.

XELJANZ er einnig notað til meðferðar við barnasóragigt sem er bólgusjúkdómur í liðum sem oft fylgir psoriasis, hjá sjúklingum 2 ára og eldri.

Nota má XELJANZ ásamt metótrexati þegar fyrri meðferð við sjálfvakinni barnafjölliðagigt eða barnasóragigt hefur ekki reynst fullnægjandi eða þoldist illa. XELJANZ er einnig hægt að nota eitt sér þegar meðferð með metótrexati þolist illa eða meðferð með metótrexati er ekki ráðlögð.

2. Áður en byrjað er að nota XELJANZ

Ekki má nota XELJANZ

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tofacitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eins og blóðsýkingu eða virka berkla.
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með alvarlegan lifrarkvilla, þ.m.t. skorpulífur (örvefsmýndun í lifur).
- ef þú ert kona og ert þunguð eða með barn á brjósti.

Ef þú ert ekki viss um eitthvað af ofantöldu skaltu hafa samband við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en XELJANZ er notað:

- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með **einkenni um sýkingu** eins og hita, svitamyndun, kuldahroll, verki í vöðvum, hósta, mæði, nýtt kvefslím eða breytingu á kvefslími, þyngdartap, hita, roða eða verk í húð eða sár á líkama, erfiðleika eða sársauka við að kyngja, niðurgang eða magaverk, sviða við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, mikla þreytutilfinningu.
- ef þú ert með **sjúkdóm sem eykur hættuna á sýkingum** (t.d. sykursýki, HIV/alnæmi eða veiklað ónæmiskerfi).
- ef þú ert með **einhverja sýkingu**, færð meðferð við einhverri sýkingu eða ef þú ert með sýkingar sem koma alltaf aftur. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir lasleika. XELJANZ getur dregið úr getu líkamans til að bregðast við sýkingum og getur gert sýkingu sem er fyrir alvarlegri eða aukið hættuna á því að fá nýja sýkingu.
- ef þú ert með eða hefur sögu um **berkla** eða hefur verið í nánú samneyti við einhvern með berkla. Læknirinn mun gera á þér berklapróf áður en meðferð með XELJANZ er hafin og verið getur að hann prófi þig aftur meðan á meðferðinni stendur.
- ef þú ert með **langvinnan lungnasjúkdóm**.
- ef þú ert með **lifrarkvilla**.
- ef þú ert með eða hefur verið með **lifrabólgu B eða lifrabólgu C** (veirusýkingar í lifur). Veira getur orðið virk á meðan þú notar XELJANZ. Verið getur að læknirinn taki blóðsýni vegna lifrabólgu áður en meðferð með XELJANZ er hafin og meðan þú notar XELJANZ.

- ef þú ert **65 ára og eldri**, ef þú hefur einhvern tíma fengið **krabbamein** og einnig ef þú **reykir eða hefur reykt**. XELJANZ getur aukið hættuna á tilteknum krabbameinum. Tilkynnt hefur verið um krabbamein í hvítum blóðfrumum, lungnakrabbamein og önnur krabbamein (svo sem krabbamein í brjóstum, húð, krabbamein í blöðruhálskirtli og brisi) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með XELJANZ. Ef þú færð krabbamein meðan þú tekur XELJANZ mun lækinn meta hvort hætta eigi meðferð með XELJANZ.
- ef þú ert með **þekkta áhættuþætti fyrir beinbrotum**, t.d. ef þú ert 65 ára eða eldri, ert kona eða notar barkstera (t.d. prednisón).
- **Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli** hefur sést hjá sjúklingum sem nota XELJANZ. Læknirinn gæti ráðlagt að þú farir reglulega í húðskoðun meðan á notkun XELJANZ stendur. Ef nýjar vefjaskemmdir koma fram í húð meðan á meðferð stendur eða eftir hana eða ef útlit skemmda sem fyrir eru breytist skaltu láta lækinn vita.
- ef þú hefur verið með **sarþbólgu** (tegund bólgu í ristli) eða **sár í maga eða þörmum** (sjá kafla 4).
- ef þú ert með **nýrnakvilla**.
- ef þú **hefur í hyggju að fá bólusetningu** skaltu láta lækinn vita. Sumar tegundir bóluefna á ekki að gefa meðan á notkun XELJANZ stendur. Áður en byrjað er að nota XELJANZ eiga allar ráðlagðar bólusetningar að vera í lagi. Læknirinn mun ákveða hvort þú þurfir að fá bólusetningu gegn ristli (herpes zoster).
- ef þú ert með **hjartakvilla, háan blóðþrýsting, hátt kólesteról í blóði og einnig ef þú reykir eða hefur reykt**.

Tilkynnt hefur verið um blóðtappa í lungum eða bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með XELJANZ. Læknirinn mun meta hættuna á að þú fái blóðtappa í lungu eða bláæðar og ákveða hvort XELJANZ henti fyrir þig. Ef þú hefur átt í vanda vegna myndunar blóðtappa í lungum og bláæðum eða ert í aukinni hættu á að fá þá (til dæmis ef þú ert í mikilli yfirþyngd, ef þú ert með krabbamein, hjartavandamál eða sykursýki, ef þú hefur fengið hjartaáfall (innan síðustu 3 mánaða), ef þú hefur nýlega farið í meiriháttar skurðaðgerð, ef þú notar hormónagetnaðarvörn/færð hormónauppbótarmeðferð eða ef storkukvilli hefur greinst hjá þér eða nánum ættingja), ef þú ert gömul/gamall, eða ef þú reykir eða hefur reykt, getur verið að læknirinn ákveði að XELJANZ henti ekki fyrir þig.

Ræddu tafarlaust við lækinn:

- ef vart verður við **skyndilega mæði eða öndunarerfiðleika, brjóstverk eða verk í efri hluta baks, bólgu í fótlegg eða handlegg, sársauka eða eymsli í fótlegg eða roða eða litarbreytingu á fótlegg eða handlegg** meðan þú notar XELJANZ, þar sem þetta geta verið merki um blóðtappa í lungum eða bláæðum.
- ef þú finnur fyrir **bráðum breytingum á sjón** (ósýr sjón, sjónmissir að hluta eða öllu leyti), þar sem þetta getur verið merki um blóðtappa í augum.
- ef þú finnur fyrir **einkennum hjartaáfalls**, þar með talið verulegum brjóstverkjum eða þrengslatilfinningu yfir bringuna (sem getur leitt út í hendur, kjálka, háls og bak), mæði, köldum svita, vægum svima eða skyndilegu sundli. Tilkynnt hefur verið um sjúklinga sem fengu meðferð með XELJANZ sem hafa fengið hjartakvilla, meðal annars hjartaáfall. Læknirinn mun meta áhættuna á að þú fái hjartakvilla og ákveða hvort XELJANZ henti fyrir þig.
- ef þú, maki þinn eða umönnunaraðili verðir vör við ný eða versnandi taugaeinkenni, þar með talið almennan vöðvaslappleika, sjóntruflanir, breytingar á hugsun, minni og áttun sem leiða til ringlunar og persónuleikabreytinga skal strax hafa samband við lækinn vegna þess að þetta geta verið einkenni mjög sjaldgæfrar sýkingar í heila sem kallast ágeng fjöhlreiðra innlyksuheilabólga.

Fleiri eftirlitspróf

Læknirinn á að taka blóðsýni áður en þú byrjar að nota XELJANZ, eftir 4 til 8 vikna meðferð og síðan á 3 mánaða fresti til að ákvarða hvort þú sért með of fá hvít blóðkorn (daufkyrninga eða eitilfrumur) eða rauð blóðkorn (blóðleysi).

Þú átt ekki að fá XELJANZ ef fjöldi hvítra blóðkorna (daufkyrninga eða eitilfrumna) eða rauðra blóðkorna er of lítill. Ef þörf er á getur verið að læknirinn geri hlé á XELJANZ meðferðinni til að minnka hættu á sýkingum (fjöldi hvítra blóðkorna) eða blóðleysi (fjöldi rauðra blóðkorna).

Læknirinn getur einnig gert önnur próf, til dæmis til að athuga kólesterólmagn í blóði þínu eða fylgjast með heilbrigði lifrarinnar. Læknirinn á að athuga kólesterólmagnið í blóði 8 vikum eftir að þú byrjar að nota XELJANZ. Læknirinn á að framkvæma lifrarpóf reglulega.

Aldraðir

Tíðni sýkinga, sumar geta verið alvarlegar, er hærri hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri. Láttu lækninn vita um leið og fram koma merki eða einkenni um sýkingu.

Sjúklingar 65 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á að fá sýkingar, hjartaáfall og sumar gerðir krabbameina. Læknirinn getur ákveðið að XELJANZ henti ekki fyrir þig.

Sjúklingar af asískum uppruna

Tíðni ristils er hærri hjá sjúklingum af japönskum og kóreskum uppruna. Láttu lækninn vita ef fram koma sársaukafullar blöðrur á húðinni.

Sjúklingar af asískum uppruna gætu einnig verið í aukinni hættu að fá tiltekna lungnakvilla. Láttu lækninn vita ef fram koma öndunarerfiðleikar.

Börn og unglingar

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og ávinning af XELJANZ handa börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða XELJANZ

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn vita ef um er að ræða **sykursýki** eða ef **notuð eru lyf til að meðhöndla sykursýki**. Læknirinn getur ákveðið að þú þurfir minna magn af sykursýkislyfi á meðan þú notar tofacitinib.

Sum lyf **má ekki nota með XELJANZ**. Ef þau eru notuð með XELJANZ geta þau breytt magni XELJANZ í líkamanum og það getur þurft að aðlaga XELJANZ skammtinn. Láttu lækninn vita ef þú notar lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum innihaldsefnum:

- sýklalyf eins og rífampicín, notuð við meðferð bakteríusýkinga
- flúkónazól, ketókónazól, notuð við meðferð sveppasýkinga

Ekki er mælt með notkun XELJANZ ásamt lyfjum sem bæla ónæmiskerfið, þ.m.t. svonefnd marksækin líffræðileg lyf (mótefni), svo sem lyf sem hamla virkni TNF (tumour necrosis factor), interleukín-17, interleukín-12/interleukín-23, and-integrín og öflug ónæmisbælandi lyf, þ.m.t. azatíoprín, merkatópúrín, ciklósporín og takrólímus. Notkun XELJANZ með þessum lyfjum getur aukið hættuna á aukaverkunum, þ.m.t. sýkingu.

Alvarlegar sýkingar og beinbrot geta komið oftast fyrir hjá einstaklingum sem nota einnig barkstera (t.d. prednisón).

Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú ert kona á barneignaraldri skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með XELJANZ stendur og í minnst 4 vikur eftir notkun síðasta skammts.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. XELJANZ má ekki nota á meðgöngu. Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú verður þunguð meðan þú notar XELJANZ.

Ef þú notar XELJANZ og ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstgjöf þar til þú hefur rætt við lækninn um að stöðva meðferðina með XELJANZ.

Akstur og notkun véla

XELJANZ hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

XELJANZ inniheldur laktósa

Ef lækinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tiltekna sykrur skaltu hafa samband við lækinn áður en þetta lyf er notað.

XELJANZ inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á XELJANZ

Sérfræðilæknir sem hefur reynslu af meðferð við sjúkdómnum þínum hefur ávísað þessu lyfi og hefur umsjón með notkun þess.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um, ekki má fara yfir ráðlagðan skammt. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Iktsýki

- Ráðlagður skammtur er 5 mg tvisvar á dag.

Sóragigt

- Ráðlagður skammtur er 5 mg tvisvar á dag.

Ef þú ert með iktsýki eða sóragigt getur verið að lækinn skipti á milli meðferðar með XELJANZ 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag og XELJANZ 11 mg forðatöflum einu sinni á dag. Byrja má að taka XELJANZ forðatöflur einu sinni á dag eða XELJANZ filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag næsta dag eftir síðasta skammt af annarri hvorri töflutegundinni. Þú skalt ekki skipta á milli meðferðar með XELJANZ filmuhúðuðum töflum og XELJANZ forðatöflum nema lækinn hafi gefið þér fyrirmæli þar um.

Hryggikt

- Ráðlagður skammtur er 5 mg tvisvar á dag.
- Lækinn getur ákveðið að hætta gjöf XELJANZ ef XELJANZ virkar ekki fyrir þig innan 16 vikna.

Sáraristilbólga

- Ráðlagður skammtur er 10 mg tvisvar á dag í 8 vikur og síðan 5 mg tvisvar á dag.
- Lækinn getur ákveðið að halda áfram að gefa upphaflega 10 mg tvisvar á dag skammtinn í 8 vikur til viðbótar (16 vikur alls) og síðan 5 mg tvisvar á dag.
- Lækinn getur ákveðið að hætta gjöf XELJANZ ef XELJANZ virkar ekki fyrir þig innan 16 vikna.
- Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið líffræðileg lyf til meðferðar á sáraristilbólgu (eins og TNF-hemla) án þess að þau virkuðu, getur lækinn ákveðið að auka XELJANZ skammtinn í 10 mg tvisvar á dag ef svörun þín við 5 mg tvisvar á dag er ekki nægileg. Lækinn mun íhuga mögulega hættu, þ.m.t. hættu á blóðtappa í lungum eða bláæðum, og mögulegan ávinning fyrir þig. Lækinn mun láta þig vita ef þetta á við um þig.
- Ef gert er hlé á meðferðinni getur verið að lækinn ákveði að hefja meðferðina að nýju.

Notkun handa börnum og unglingum

Sjálfvakin barnafjölliðagigt og barnasóragigt

- Ráðlagður skammtur er 5 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum sem vega ≥ 40 kg.

Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi (ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi).

Tofacitinib töflur má mylja og taka með vatni.

Læknirinn getur minnkað skammtinn ef þú ert með lifrar- eða nýrnakvilla eða ef þú ert að taka önnur lyf. Læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni eða stöðvað hana ef blóðpróf sýna of fá hvít eða rauð blóðkorn.

XELJANZ er til inntöku. XELJANZ má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur af XELJANZ en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um skaltu hafa **tafarlaust** samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota XELJANZ

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næstu töflu á venjulegum tíma og haltu áfram sem fyrr.

Ef hætt er að nota XELJANZ

Þú skalt ekki hætta að nota XELJANZ án þess að ræða það við lækninn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og krafist læknisaðstoðar.

Aukaverkanir hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt og barnasóragigt voru í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki að undanskildum sumum sýkingum (inflúensa, nefkoksþólga, skútabólga, veirusýking) og kvillum í meltingarfærum eða almennum aukaverkunum (kviðverkur, ógleði, uppköst, hiti, höfuðverkur, hósti), sem voru algengari hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sýkingar verið lífshættulegar. Einnig hefur verið tilkynnt um lungnakrabbamein, krabbamein í hvítum blóðfrumum og hjartaáfall.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana:

Meðal ummerkja alvarlegra sýkinga (algengar) geta verið

- hiti og kuldaþrollur
- hósti
- blöðrur á húð
- magaverkur
- þrálátir höfuðverkir

Meðal ummerkja um sár eða göt (rof) á maga (sjaldgæf) geta verið

- hiti
- maga- eða kviðverkir
- blóð í hægðum
- óútskýrðar breytingar á hægðavenjum

Algengast er að göt komi á maga eða þarma hjá sjúklingum sem einnig taka bólgueyðandi gigtarlyf eða barkstera (t.d. prednisón).

Meðal ummerkja ofnæmisviðbragða (tíðni ekki þekkt) geta verið

- þyngsli fyrir brjósti
- hvæsandi öndunarhljóð
- alvarlegt sundl eða yfirliðstilfinning
- þroti í vörum, tungu eða koki
- ofsakláði (kláði eða útbrot á húð)

Meðal einkenna um blóðtappa í lungum eða bláæðum eða augum (sjaldgæf: segarek í bláæðum) geta verið

- skyndileg mæði eða öndunarerfiðleikar
- brjóstverkur eða verkur í efri hluta baks
- þroti í fótlegg eða handlegg
- verkur eða eymsli í fótlegg
- roði eða litarbreyting á fótlegg eða handlegg
- bráðar breytingar á sjón

Einkenni hjartaáfalls (sjaldgæfar) eru meðal annars

- verulegur brjóstverkur eða þrengslatilfinning yfir bringuna (sem getur leitt út í hendur, kjálka, háls og bak)
- mæði
- kaldur sviti
- vægur svimi eða skyndilegt sundl

Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fram með XELJANZ eru taldar upp hér fyrir neðan.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): lungnasýking (lungnabólga og berkjubólga), ristill (herpes zoster), sýkingar í nefi, koki eða barka (nefkoxsbólga), Inflúensa, skútubólga, sýking í þvagblöðru (blöðrubólga), eymsli í hálsi (kokkbólga), hækkuð vöðvaensím í blóði (merki um vöðvakvilla), magaverkur (kviðverkur) (sem getur verið vegna bólgu í slímhúð í maga), uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartregða, of fá hvít blóðkorn, of fá rauð blóðkorn (blóðleysi), bólga í fótum og höndum, höfuðverkur, hár blóðþrýstingur (háþrýstingur), hósti, útbrot, þrymlabólur.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): lungnakrabbamein, berklar, sýking í nýrum, sýking í húð, herpes simplex eða áblástur (herpes í munni), hækkað kreatínín í blóði (mögulega teikn um nýrnakvilla), hækkað kólesteról í blóði (þ.m.t. hækkað LDL), hiti, þreyta, þyngdaraukning, ofþornun, vöðvatognun, sinarbólga, liðbólga, tognun í lið, óeðlileg skynjun, lélegur svefn, stífla í ennisholum, mæði eða öndunarerfiðleikar, roði í húð, kláði, fitulífur, sársaukafull bólga í pokum í slímhúð þarma (sarpbólga), veirusýkingar, veirusýkingar í meltingarvegi, sumar tegundir húðkrabbameina (ekki sortuæxli).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): sýking í blóði (blóðeitrun), eitilfrumuæxli (krabbamein í hvítum blóðfrumum), dreifðir berklar í beinum og öðrum líffærum og aðrar óvenjulegar sýkingar, sýkingar í liðum, hækkuð lifrarensím í blóði (merki um lifrarkvilla), verkur í vöðvum og liðum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): berklar í heila og mænu, heilahimnubólga, sýking í mjúkvæfjum og vöðvafelli.

Almennt sáust færri aukaverkanir þegar XELJANZ var notað eitt sér en í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á XELJANZ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni, glasinu eða öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um hitastig við geymslu lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota þetta lyf ef vart verður við að töflurnar eru sýnilega skemmdar (til dæmis brotnar eða á þeim eru litabreytingar).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

XELJANZ inniheldur

XELJANZ 5 mg filmuhúðuð tafla

- Virka innihaldsefnið er tofacitinib.
- Hver 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „XELJANZ inniheldur laktósa“), natríum kroskarmellósi (sjá kafla 2 „XELJANZ inniheldur natríum“), magnesíumsterat, hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól og þríasetín.

XELJANZ 10 mg filmuhúðuð tafla

- Virka innihaldsefnið er tofacitinib.
- Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „XELJANZ inniheldur laktósa“), natríum kroskarmellósi (sjá kafla 2 „XELJANZ inniheldur natríum“), magnesíumsterat, hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól, þríasetín, FD&C blátt #2/indigótín karmín álsetlitarefni (E132) og FD&C blátt #1/briljant blátt FCF álsetlitarefni (E133).

Lýsing á útliti XELJANZ og pakkningastærðir

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur

XELJANZ 5 mg filmuhúðuð tafla er hvít og hringlaga í útliti.

Töflurnar eru fáanlegar í þynnum með 14 töflum. Hver pakkning inniheldur 56, 112 eða 182 töflur og hvert lyfjaglas inniheldur 60 eða 180 töflur.

XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur

XELJANZ 10 mg filmuhúðuð tafla er blá og hringlaga í útliti.

Töflurnar eru fáanlegar í þynnum með 14 töflum. Hver pakkning inniheldur 56, 112 eða 182 töflur og hvert lyfjaglas inniheldur 60 eða 180 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België /Belgique / Belgien Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling
XELJANZ 11 mg forðatöflur
tofacitinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils mun lækinn einnig láta þig fá öryggiskort fyrir sjúklinga sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að hafa í huga áður en þér er gefið XELJANZ og á meðan á meðferð með XELJANZ stendur. Hafðu þetta öryggiskort ávallt meðferðis.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um XELJANZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota XELJANZ
3. Hvernig nota á XELJANZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á XELJANZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um XELJANZ og við hverju það er notað

XELJANZ er lyf sem inniheldur virka efnið tofacitinib.

XELJANZ er notað til meðferðar við eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- iktsýki
- sóragigt
- hryggikt

Iktsýki

XELJANZ er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, langvarandi sjúkdómi sem einkum veldur verk og bólgu í liðum.

XELJANZ er notað ásamt metótrexati þegar fyrri meðferð við iktsýki hefur ekki reynst fullnægjandi eða þolist illa. XELJANZ er einnig hægt að nota eitt sér þegar meðferð með metótrexati þolist illa eða meðferð með metótrexati er ekki ráðlögð.

Sýnt hefur verið fram á að XELJANZ dregur úr verkjum og bólgu í liðum og bætir getu til að sinna daglegum athöfnum þegar það er gefið eitt sér eða ásamt metótrexati.

Sóragigt

XELJANZ er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sjúkdóm sem nefnist sóragigt. Þetta er bólgusjúkdómur í liðum sem fylgir oft psoriasis. Ef þú ert með virka sóragigt munt þú fyrst fá annað lyf til meðferðar við sóragigt. Ef svörunin er ekki nægileg eða ef þú þolir ekki lyfið getur verið að þér verði gefið XELJANZ til að draga úr teiknum og einkennum virkrar sóragigtar og bæta getu þína til að sinna daglegum athöfnum.

XELJANZ er notað ásamt metótrexati til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóragigt.

Hryggikt

XELJANZ er notað til meðferðar við sjúkdómi sem nefnist hryggikt. Þetta er bólgusjúkdómur í mænu.

Ef þú ert með hryggíkt gætir þú fyrst hafa fengið önnur lyf. Ef svörunin er ekki nægileg við þessum lyfjum, getur þér verið gefið XELJANZ. XELJANZ getur dregið úr verkjum í baki og bætt líkamlega virkni. Þessu áhrif geta auðveldað daglegar athafnir og bætt lífsgæði.

2. Áður en byrjað er að nota XELJANZ

Ekki má nota XELJANZ

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tofacitiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eins og blóðsýkingu eða virka berkla.
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með alvarlegan lifrarkvilla, þ.m.t. skorpulífur (örvefsmýndun í lifur).
- ef þú ert kona og ert þunguð eða með barn á brjósti.

Ef þú ert ekki viss um eitthvað af ofantöldu skaltu hafa samband við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en XELJANZ er notað:

- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með **einkenni um sýkingu** eins og hita, svitamyndun, kuldaþroll, verki í vöðvum, hósta, mæði, nýtt kvefslím eða breytingu á kvefslími, þyngdartap, hita, roða eða verk í húð eða sár á líkama, erfiðleika eða sársauka við að kyngja, niðurgang eða magaverk, sviða við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, mikla þreytutilfinningu.
- ef þú ert með **sjúkdóm sem eykur hættuna á sýkingum** (t.d. sykursýki, HIV/alnæmi eða veiklað ónæmiskerfi).
- ef þú ert með **einhverja sýkingu**, færð meðferð við einhverri sýkingu eða ef þú ert með sýkingar sem koma alltaf aftur. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir lasleika. XELJANZ getur dregið úr getu líkamans til að bregðast við sýkingum og getur gert sýkingu sem er fyrir alvarlegri eða aukið hættuna á því að fá nýja sýkingu.
- ef þú ert með eða hefur sögu um **berkla** eða hefur verið í nánú samneyti við einhvern með berkla. Læknirinn mun gera á þér berklapróf áður en meðferð með XELJANZ er hafin og verið getur að hann prófi þig aftur meðan á meðferðinni stendur.
- ef þú ert með **langvinnan lungnasjúkdóm**.
- ef þú ert með **lifrarkvilla**.
- ef þú ert með eða hefur verið með **lifrabólgu B eða lifrabólgu C** (veirusýkingar í lifur). Veira getur orðið virk á meðan þú notar XELJANZ. Verið getur að læknirinn taki blóðsýni vegna lifrabólgu áður en meðferð með XELJANZ er hafin og meðan þú notar XELJANZ.
- ef þú ert **65 ára og eldri**, ef þú hefur einhvern tíma fengið **krabbamein** og einnig ef þú **reykir eða hefur reykt**. XELJANZ getur aukið hættuna á tilteknum krabbameinum. Tilkynnt hefur verið um krabbamein í hvítum blóðfrumum, lungnakrabbamein og önnur krabbamein (svo sem krabbamein í brjóstum, húð, krabbamein í blöðruhálskirtli og brisi) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með XELJANZ. Ef þú færð krabbamein meðan þú tekur XELJANZ mun læknirinn meta hvort hætta eigi meðferð með XELJANZ.
- ef þú ert með **þekkta áhættuþætti fyrir beinbrotum**, t.d. ef þú ert 65 ára eða eldri, ert kona eða notar barkstera (t.d. prednisón).
- **Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli** hefur sést hjá sjúklingum sem nota XELJANZ. Læknirinn gæti ráðlagt að þú farir reglulega í húðskoðun meðan á notkun XELJANZ stendur. Ef nýjar vefjaskemmdir koma fram í húð meðan á meðferð stendur eða eftir hana eða ef útlit skemmda sem fyrir eru breytist skaltu láta lækinn vita.
- ef þú hefur verið með **sarpbólgu** (tegund bólgu í ristli) eða **sár í maga eða þörmum** (sjá kafla 4).
- ef þú ert með **nýrnakvilla**.
- ef þú **hefur í hyggju að fá bólusetningu** skaltu láta lækinn vita. Sumar tegundir bóluefna á ekki að gefa meðan á notkun XELJANZ stendur. Áður en byrjað er að nota XELJANZ eiga allar ráðlagðar bólusetningar að vera í lagi. Læknirinn mun ákveða hvort þú þurfir að fá bólusetningu gegn ristli (herpes zoster).

- ef þú ert með **hjärtakvilla, háan blóðþrýsting, hátt kólesteról í blóði og einnig ef þú reykir eða hefur reykt.**
- ef þú ert með þrengingu í meltingarvegi skaltu láta lækinn vita þar sem fram hafa komið tilkynningar um mjög sjaldgæf tilvik teppu í meltingarvegi hjá sjúklingum sem taka önnur lyf í svipuðum forðatöflum.
- þegar þú notar XELJANZ 11 mg forðatöflur getur eitthvað sem líkist töflu komið fram í hægðum. Það er tómskel forðatöflunnar þegar líkaminn hefur frásogað lyfið. Gert er ráð fyrir þessu og það ætti ekki að valda þér áhyggjum.

Tilkynnt hefur verið um blóðtappa í lungum eða bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með XELJANZ. Læknirinn mun meta hættuna á að þú fái blóðtappa í lungu eða bláæðar og ákveða hvort XELJANZ henti fyrir þig. Ef þú hefur átt í vanda vegna myndunar blóðtappa í lungum og bláæðum eða ert í aukinni hættu á að fá þá (til dæmis ef þú ert í mikilli yfirþyngd, ef þú ert með krabbamein, hjartavandamál eða sykursýki, ef þú hefur fengið hjartaáfall (innan síðustu 3 mánaða), ef þú hefur nýlega farið í meiriháttar skurðaðgerð, ef þú notar hormónagetnaðarvörn/færð hormónauppbótarmeðferð eða ef storkukvilli hefur greinst hjá þér eða nánum ættingja), ef þú ert gömul/gamall, eða ef þú reykir eða hefur reykt, getur verið að læknirinn ákveði að XELJANZ henti ekki fyrir þig.

Ræddu tafarlaust við lækinn:

- ef vart verður við **skyndilega mæði eða öndunarerfiðleika, brjóstverk eða verk í efri hluta baks, bólgu í fótlegg eða handlegg, sársauka eða eymsli í fótlegg eða roða eða litarbreytingu á fótlegg eða handlegg** meðan þú notar XELJANZ, þar sem þetta geta verið merki um blóðtappa í lungum eða bláæðum.
- ef þú finnur fyrir **bráðum breytingum á sjón** (óskýr sjón, sjónmissir að hluta eða öllu leyti), þar sem þetta getur verið merki um blóðtappa í augum.
- ef þú finnur fyrir **einkennum hjartaáfalls**, þar með talið verulegum brjóstverkjum eða þrengslatilfinningu yfir bringuna (sem getur leitt út í hendur, kjálka, háls og bak), mæði, köldum svita, vægum svima eða skyndilegu sundli. Tilkynnt hefur verið um sjúklinga sem fengu meðferð með XELJANZ sem hafa fengið hjartakvilla, meðal annars hjartaáfall. Læknirinn mun meta áhættuna á að þú fái hjartakvilla og ákveða hvort XELJANZ henti fyrir þig.
- ef þú, maki þinn eða umönnunaraðili verðir vör við ný eða versnandi taugaeinkenni, þar með talið almennan vöðvaslappleika, sjóntruflanir, breytingar á hugsun, minni og áttun sem leiða til ringlunar og persónuleikabreytinga skal strax hafa samband við lækinn vegna þess að þetta geta verið einkenni mjög sjaldgæfrar sýkingar í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga.

Fleiri eftirlitspróf

Læknirinn á að taka blóðsýni áður en þú byrjar að nota XELJANZ, eftir 4 til 8 vikna meðferð og síðan á 3 mánaða fresti til að ákvarða hvort þú sért með of fá hvít blóðkorn (daufkyrninga eða eitilfrumur) eða rauð blóðkorn (blóðleysi).

Þú átt ekki að fá XELJANZ ef fjöldi hvítra blóðkorna (daufkyrninga eða eitilfrumna) eða rauðra blóðkorna er of lítill. Ef þörf er á getur verið að læknirinn geri hlé á XELJANZ meðferðinni til að minnka hættu á sýkingum (fjöldi hvítra blóðkorna) eða blóðleysi (fjöldi rauðra blóðkorna).

Læknirinn getur einnig gert önnur próf, til dæmis til að athuga kólesterólmagn í blóði þínu eða fylgjast með heilbrigði lifrarinnar. Læknirinn á að athuga kólesterólmagnið í blóði 8 vikum eftir að þú byrjar að nota XELJANZ. Læknirinn á að framkvæma lifrarpróf reglulega.

Aldraðir

Tíðni sýkinga, sumar geta verið alvarlegar, er hærri hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri. Láttu lækinn vita um leið og fram koma merki eða einkenni um sýkingu.

Sjúklingar 65 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á að fá sýkingar, hjartaáfall og sumar gerðir krabbameina. Læknirinn getur ákveðið að XELJANZ henti ekki fyrir þig.

Sjúklingar af asískum uppruna

Tíðni ristils er hærri hjá sjúklingum af japönskum og kóreskum uppruna. Láttu lækinn vita ef fram koma sársaukafullar blóðrur á húðinni.

Sjúklingar af asískum uppruna gætu einnig verið í aukinni hættu að fá tiltekna lungnakvilla. Láttu lækinn vita ef fram koma öndunarerfiðleikar.

Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota XELJANZ handa börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og ávinning af XELJANZ hjá börnum eða unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða XELJANZ

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn vita ef um er að ræða **sykursýki** eða ef **notuð eru lyf til að meðhöndla sykursýki**. Læknirinn getur ákveðið að þú þurfir minna magn af sykursýkislyfi á meðan þú notar tofacitinib.

Sum lyf **má ekki nota með XELJANZ**. Ef þau eru notuð með XELJANZ geta þau breytt magni XELJANZ í líkamanum og það getur þurft að aðlagja XELJANZ skammtinn. Láttu lækinn vita ef þú notar lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum innihaldsefnum:

- sýklalyf eins og rífampicín, notuð við meðferð bakteríusýkinga
- flúkónazól, ketókónazól, notuð við meðferð sveppasýkinga

Ekki er mælt með notkun XELJANZ ásamt lyfjum sem bæla ónæmiskerfið, þ.m.t. svonefnd marksækin líffræðileg lyf (mótefni), svo sem lyf sem hamla virkni TNF (tumour necrosis factor), interleukín-17, interleukín-12/interleukín-23, and-integrín og öflug ónæmisbælandi lyf, þ.m.t. azatíoprín, merkatópúrín, ciklósporín og takrólímus. Notkun XELJANZ með þessum lyfjum getur aukið hættuna á aukaverkunum, þ.m.t. sýkingu.

Alvarlegar sýkingar og beinbrot geta komið oftast fyrir hjá einstaklingum sem nota einnig barkstera (t.d. prednisón).

Meðganga og brjóstagjöf

Ef þú ert kona á barneignaraldri skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með XELJANZ stendur og í minnst 4 vikur eftir notkun síðasta skammts.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað. XELJANZ má ekki nota á meðgöngu. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú verður þunguð meðan þú notar XELJANZ.

Ef þú notar XELJANZ og ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstagjöf þar til þú hefur rætt við lækinn um að stöðva meðferðina með XELJANZ.

Akstur og notkun véla

XELJANZ hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

XELJANZ 11 mg forðatafla inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur u.þ.b. 152 mg af sorbitóli í hverri forðatöflu.

3. Hvernig nota á XELJANZ

Sérfræðilæknir sem hefur reynslu af meðferð við sjúkdómnum þínum hefur ávísað þessu lyfi og hefur umsjón með notkun þess.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um, ekki má fara yfir ráðlagðan skammt. Ef ekki er

ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Iktsýki, sóragigt og hryggigt

Ráðlagður skammtur er ein 11 mg forðatöflu einu sinni á dag.

Reyndu að taka töfluna (eina 11 mg forðatöflu) á sama tíma á hverjum degi, t.d. að morgni eða að kvöldi.

Gleypa skal XELJANZ 11 mg forðatöflu í heilu lagi til þess að tryggja að allur skammturinn sé gefinn með réttum hætti. Ekki má mylja þær, skipta þeim eða tyggja þær.

Læknirinn getur minnkað skammtinn ef þú ert með lifrar- eða nýrnakvilla eða ef þú ert að taka önnur lyf. Læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni eða stöðvað hana ef blóðpróf sýna of fá hvít eða rauð blóðkorn.

Ef þú ert með iktsýki, sóragigt eða hryggigt getur verið að læknirinn skipti á milli meðferðar með XELJANZ 5 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag og XELJANZ 11 mg forðatöflum einu sinni á dag. Byrja má að taka XELJANZ forðatöflu einu sinni á dag eða XELJANZ filmuhúðuðar töflu tvisvar á dag næsta dag eftir síðasta skammt af annarri hvorri töflutegundinni. Þú skalt ekki skipta á milli meðferðar með XELJANZ filmuhúðuðum töflum og XELJANZ forðatöflum nema læknirinn hafi gefið þér fyrirmæli þar um.

XELJANZ er til inntöku. XELJANZ má taka með eða án matar.

Hryggigt

- Læknirinn getur ákveðið að hætta gjöf XELJANZ ef XELJANZ virkar ekki fyrir þig innan 16 vikna.

Ef tekinn er stærri skammtur af XELJANZ en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri forðatöflu en mælt er fyrir um skaltu hafa **tafarlaust** samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota XELJANZ

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt af 11 mg forðatöflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næstu forðatöflu á venjulegum tíma og haltu áfram sem fyrr.

Ef hætt er að nota XELJANZ

Þú skalt ekki hætta að nota XELJANZ án þess að ræða það við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og krafist lækniáðstoðar.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sýkingar verið lífshættulegar. Einnig hefur verið tilkynnt um lungnakrabbamein, krabbamein í hvítum blóðfrumum og hjartaáfall.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana:

Meðal ummerkja alvarlegra sýkinga (algengar) geta verið

- hiti og kuldaþrollur
- hósti

- blöðrur á húð
- magaverkur
- þrálátir höfuðverkir

Meðal ummerkja um sár eða göt (rof) á maga (sjaldgæf) geta verið

- hiti
- maga- eða kviðverkir
- blóð í hægðum
- óútskýrðar breytingar á hægðavenjum

Algengast er að göt komi á maga eða þarma hjá sjúklingum sem einnig taka bólgueyðandi gigtarlyf eða barkstera (t.d. prednisón).

Meðal ummerkja ofnæmisviðbragða (tíðni ekki þekkt) geta verið

- þyngsli fyrir brjósti
- hvæsandi öndunarhljóð
- alvarlegt sundl eða yfirliðstilfinning
- þroti í vörum, tungu eða koki
- ofsakláði (kláði eða útbrot á húð)

Meðal einkenna um blóðtappa í lungum eða bláæðum eða augum (sjaldgæf: segarek í bláæðum) geta verið

- skyndileg mæði eða öndunarerfiðleikar
- brjóstverkur eða verkur í efri hluta baks
- þroti í fótlegg eða handlegg
- verkur eða eymsli í fótlegg
- roði eða litarbreyting á fótlegg eða handlegg
- bráðar breytingar á sjón

Einkenni hjartaáfalls (sjaldgæfar) eru meðal annars

- verulegur brjóstverkur eða þrengslatilfinning yfir bringuna (sem getur leitt út í hendur, kjálka, háls og bak)
- mæði
- kaldur sviti
- vægur svimi eða skyndilegt sundl

Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fram með XELJANZ eru taldar upp hér fyrir neðan.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): lungnasyking (lungnabólga og berkjubólga), ristill (herpes zoster), sýkingar í nefi, koki eða barka (nefkoksbólga), influensa, skútabólga, sýking í þvagblöðru (blöðrubólga), eymsli í hálsi (kokbólga), hækkuð vöðvaensím í blóði (merki um vöðvakvilla), magaverkur (kviðverkur) (sem getur verið vegna bólgu í slímhúð í maga), uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartregða, of fá hvít blóðkorn, of fá rauð blóðkorn (blóðleysi), bólga í fótum og höndum, höfuðverkur, hár blóðþrýstingur (háþrýstingur), hósti, útbrot, þrymlabólur.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): lungnakrabbamein, berklar, sýking í nýrum, sýking í húð, herpes simplex eða áblástur (herpes í munni), hækkað kreatínín í blóði (mögulega teikn um nýrnakvilla), hækkað kólesteról í blóði (þ.m.t. hækkað LDL), hiti, þreyta, þyngdaraukning, ofþornun, vöðvatognun, sinarbólga, liðbólga, tognun í lið, óeðlileg skynjun, lélegur svefn, stífla í ennisholum, mæði eða öndunarerfiðleikar, roði í húð, kláði, fitulifur, sársaukafull bólga í pokum í slímhúð þarma (sarpbólga), veirusýkingar, veirusýkingar í meltingarvegi, sumar tegundir húðkrabbameina (ekki sortuæxli).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): sýking í blóði (blóðeitrun), eitilfrumuæxli (krabbamein í hvítum blóðfrumum), dreifðir berklar í beinum og öðrum líffærum og aðrar óvenjulegar sýkingar, sýkingar í liðum, hækkuð lifrarensím í blóði (merki um

lifrankvilla), verkur í vöðvum og liðum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): berklar í heila og mænu, heilahimnubólga, sýking í mjúkvefjum og vöðvafelli.

Almennt sáust færri aukaverkanir þegar XELJANZ var notað eitt sér en í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á XELJANZ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni, glasinu eða öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um hitastig við geymslu lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota þetta lyf ef vart verður við að töflurnar eru sýnilega skemmdar (til dæmis brotnar eða á þeim eru litabreytingar).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

XELJANZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tofacitinib.
- Hver 11 mg forðatafla inniheldur 11 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).
- Önnur innihaldsefni eru sorbitól (E420) (sjá kafla 2 „XELJANZ 11 mg forðatafla inniheldur sorbitól“), hýdroxýetýl sellulósi, kópóvidón, magnesíumsterat, sellulósaasetat, hýdroxýprópýl sellulósi (E463), hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), þríasetín, rautt járnoxíð (E172), shellakk (E904), ammóníumhydroxíð (E527), própýlenglýkól (E1520) og svart járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti XELJANZ og pakkningastærðir

XELJANZ 11 mg forðatafla er bleik og sporöskjulaga í útliti.

Töflurnar eru fáanlegar í þynnum með 7 töflum. Hver pakkning inniheldur 28 eða 91 töflu. Töflurnar eru einnig fáanlegar í glösum með kísilhlaupi sem þurrkefni með 30 eða 90 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België /Belgique / Belgien Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling
XELJANZ 1 mg/ml mixtúra, lausn
Tofacitinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils mun lækinn einnig láta þig fá öryggiskort fyrir sjúklinga sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að hafa í huga áður en þér er gefið XELJANZ og meðan á meðferð með XELJANZ stendur. Hafðu þetta öryggiskort ávallt meðferðis.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um XELJANZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota XELJANZ
3. Hvernig nota á XELJANZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á XELJANZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar fyrir XELJANZ mixtúru

1. Upplýsingar um XELJANZ og við hverju það er notað

XELJANZ 1 mg/ml mixtúra er lyf sem inniheldur virka efnið tofacitinib.

XELJANZ 1 mg/ml mixtúra er notað til meðferðar við virkri sjálfvakinni barnafjölliðagigt, langvarandi sjúkdómi sem einkum veldur verk og bólgu í liðum, hjá sjúklingum 2 ára og eldri.

XELJANZ 1 mg/ml mixtúra er einnig notað til meðferðar við barnasóragigt sem er bólgusjúkdómur í liðum sem oft fylgir psoriasis, hjá sjúklingum 2 ára og eldri.

Nota má XELJANZ 1 mg/ml mixtúru ásamt metótrexati þegar fyrri meðferð við sjálfvakinni barnafjölliðagigt eða barnasóragigt hefur ekki reynst fullnægjandi eða þólist illa. XELJANZ 1 mg/ml mixtúra er einnig hægt að nota eina sér þegar meðferð með metótrexati þolist illa eða meðferð með metótrexati er ekki ráðlögð.

2. Áður en byrjað er að nota XELJANZ

Ekki má nota XELJANZ

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tofacitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eins og blóðsýkingu eða virka berkla.
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með alvarlegan lifrarkvilla, þ.m.t. skorpulifur (örvefsmýndun í lifur).
- ef þú ert kona og ert þunguð eða með barn á brjósti.

Ef þú ert ekki viss um eitthvað af ofantöldu skaltu hafa samband við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en XELJANZ er notað:

- ef þú heldur að þú sért með sýkingu eða ert með **einkenni um sýkingu** eins og hita, svitamyndun, kuldahroll, verki í vöðvum, hósta, mæði, nýtt kvefslím eða breytingu á kvefslími, þyngdartap, hita, roða eða verk í húð eða sár á líkama, erfiðleika eða sársauka við að kyngja, niðurgang eða magaverk, sviða við þvaglát eða tíðari þvaglát en venjulega, mikla þreytutilfinningu.
- ef þú ert með **sjúkdóm sem eykur hættuna á sýkingum** (t.d. sykursýki, HIV/alnæmi eða veiklað ónæmiskerfi).
- ef þú ert með **einhverja sýkingu**, færð meðferð við einhverri sýkingu eða ef þú ert með sýkingar sem koma alltaf aftur. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir lasleika. XELJANZ getur dregið úr getu líkamans til að bregðast við sýkingum og getur gert sýkingu sem er fyrir alvarlegri eða aukið hættuna á því að fá nýja sýkingu.
- ef þú ert með eða hefur sögu um **berkla** eða hefur verið í nánú samneyti við einhvern með berkla. Læknirinn mun gera á þér berklapróf áður en meðferð með XELJANZ er hafin og verið getur að hann prófi þig aftur meðan á meðferðinni stendur.
- ef þú ert með **langvinnan lungnasjúkdóm**.
- ef þú ert með **lifrarkvilla**.
- ef þú ert með eða hefur verið með **lifrabólgu B eða lifrabólgu C** (veirusýkingar í lifur). Veira getur orðið virk á meðan þú notar XELJANZ. Verið getur að læknirinn taki blóðsýni vegna lifrabólgu áður en meðferð með XELJANZ er hafin og meðan þú notar XELJANZ.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið **krabbamein** og einnig ef þú **reykir eða hefur reykt**. XELJANZ getur aukið hættuna á tilteknum krabbameinum. Tilkynnt hefur verið um krabbamein í hvítum blóðfrumum, lungnakrabbamein og önnur krabbamein (svo sem krabbamein í brjóstum, húð, krabbamein í blöðruhálskirtli og brisi) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með XELJANZ. Ef þú færð krabbamein meðan þú tekur XELJANZ mun læknirinn meta hvort hætta eigi meðferð með XELJANZ.
- ef þú ert með **þekkta áhættuþætti fyrir beinbrotum**, t.d. ef þú ert 65 ára eða eldri, ert kona eða notar barkstera (t.d. prednisón).
- **Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli** hefur sést hjá sjúklingum sem nota XELJANZ. Læknirinn gæti ráðlagt að þú farir reglulega í húðskoðun meðan á notkun XELJANZ stendur. Ef nýjar vefjaskemmdir koma fram í húð meðan á meðferð stendur eða eftir hana eða ef útlit skemmda sem fyrir eru breytist skaltu láta lækinn vita.
- ef þú hefur verið með **sarpbólgu** (tegund bólgu í ristli) eða **sár í maga eða þörmum** (sjá kafla 4).
- ef þú ert með **nýrnakvilla**.
- ef þú **hefur í hyggju að fá bólusetningu** skaltu láta lækinn vita. Sumar tegundir bóluefna á ekki að gefa meðan á notkun XELJANZ stendur. Áður en byrjað er að nota XELJANZ eiga allar ráðlagðar bólusetningar að vera í lagi. Læknirinn mun ákveða hvort þú þurfir að fá bólusetningu gegn ristli (herpes zoster).
- ef þú ert með **hjartakvilla, háan blóðþrýsting, hátt kólesteról í blóði og einnig ef þú reykir eða hefur reykt**.

Tilkynnt hefur verið um blóðtappa í lungum eða bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með XELJANZ. Læknirinn mun meta hættuna á að þú fái blóðtappa í lungu eða bláæðar og ákveða hvort XELJANZ henti fyrir þig. Ef þú hefur átt í vanda vegna myndunar blóðtappa í lungum og bláæðum eða ert í aukinni hættu á að fá þá (til dæmis ef þú ert í mikilli yfirþyngd, ef þú ert með krabbamein, hjartavandamál eða sykursýki, ef þú hefur fengið hjartaáfall (innan síðustu 3 mánaða), ef þú hefur nýlega farið í meiriháttar skurðaðgerð, ef þú notar hormónagetnaðarvörn/færð hormónauppbótarmeðferð eða ef storkukvilli hefur greinst hjá þér eða nánum ættingja) eða ef þú reykir eða hefur reykt, getur verið að læknirinn ákveði að XELJANZ henti ekki fyrir þig.

Ræddu tafarlaust við lækinn:

- ef vart verður við **skyndilega mæði eða öndunarerfiðleika, brjóstverk eða verk í efri hluta baks, bólgu í fótlegg eða handlegg, sársauka eða eymsli í fótlegg eða roða eða litarbreytingu á fótlegg eða handlegg** meðan þú notar XELJANZ, þar sem þetta geta verið merki um blóðtappa í lungum eða bláæðum.

- ef þú finnur fyrir **bráðum breytingum á sjón** (óskýr sjón, sjónmissir að hluta eða öllu leyti), þar sem þetta getur verið merki um blóðtappa í augum.
- ef þú finnur fyrir **einkennum hjartaáfalls**, þar með talið verulegum brjóstverkjum eða þrengslatilfinningu yfir bringuna (sem getur leitt út í hendur, kjálka, háls og bak), mæði, köldum svita, vægum svima eða skyndilegu sundli. Tilkynnt hefur verið um sjúklinga sem fengu meðferð með XELJANZ sem hafa fengið hjartakvilla, meðal annars hjartaáfall. Læknirinn mun meta áhættuna á að þú fái hjartakvilla og ákveða hvort XELJANZ henti fyrir þig.
- ef þú, maki þinn eða umönnunaraðili verðir vör við ný eða versnandi taugaeinkenni, þar með talið almennan vöðvaslappleika, sjóntruflanir, breytingar á hugsun, minni og áttun sem leiða til ringlunar og persónuleikabreytinga skal strax hafa samband við lækninn vegna þess að þetta geta verið einkenni mjög sjaldgæfrar sýkingar í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga.

Fleiri eftirlitspróf

Læknirinn á að taka blóðsýni áður en þú byrjar að nota XELJANZ, eftir 4 til 8 vikna meðferð og síðan á 3 mánaða fresti til að ákvarða hvort þú sért með of fá hvít blóðkorn (daufkyrninga eða eitilfrumur) eða rauð blóðkorn (blóðleysi).

Þú átt ekki að fá XELJANZ ef fjöldi hvítra blóðkorna (daufkyrninga eða eitilfrumna) eða rauðra blóðkorna er of lítill. Ef þörf er á getur verið að læknirinn geri hlé á XELJANZ meðferðinni til að minnka hættu á sýkingum (fjöldi hvítra blóðkorna) eða blóðleysi (fjöldi rauðra blóðkorna).

Læknirinn getur einnig gert önnur próf, til dæmis til að athuga kólesterólmagn í blóði þínu eða fylgjast með heilbrigði lifrarinnar. Læknirinn á að athuga kólesterólmagnið í blóði 8 vikum eftir að þú byrjar að nota XELJANZ. Læknirinn á að framkvæma lifrarpróf reglulega.

Aldraðir

Öryggi og verkun tofacitinib 1 mg/ml mixtúru hefur ekki verið staðfest hjá öldruðum.

Sjúklingar af asískum uppruna

Tíðni ristils er hærri hjá sjúklingum af japönskum og kóreskum uppruna. Láttu lækninn vita ef fram koma sársaukafullar blöðrur á húðinni.

Sjúklingar af asískum uppruna gætu einnig verið í aukinni hættu að fá tiltekna lungnakvilla. Láttu lækninn vita ef fram koma öndunarerfiðleikar.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa lyfið börnum yngri en 2 ára.

Lyfið inniheldur própýlenglýkól og gæta skal varúðar við notkun þess hjá börnum 2 ára og eldri og eingöngu nota það ef læknirinn hefur ráðlagt það (sjá „XELJANZ inniheldur própýlenglýkól“).

Notkun annarra lyfja samhliða XELJANZ

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn vita ef um er að ræða **sykursýki** eða ef **notuð eru lyf til að meðhöndla sykursýki**. Læknirinn getur ákveðið að þú þurfir minna magn af sykursýkislyfi á meðan þú notar tofacitinib.

Sum lyf **má ekki nota með XELJANZ**. Ef þau eru notuð með XELJANZ geta þau breytt magni XELJANZ í líkamanum og það getur þurft að aðlagja XELJANZ skammtinn. Láttu lækninn vita ef þú notar lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum innihaldsefnum:

- sýklalyf eins og rifampicín, notuð við meðferð bakteríusýkinga
- flúkónazól, ketókónazól, notuð við meðferð sveppasýkinga

Ekki er mælt með notkun XELJANZ ásamt lyfjum sem bæla ónæmiskerfið, þ.m.t. svonefnd marksækin líffræðileg lyf (mótefni), svo sem lyf sem hamla virkni TNF (tumour necrosis factor), interleukín-17, interleukín-12/interleukín-23, and-integrín og öflug ónæmisbælandi lyf, þ.m.t.

azatíoprín, merkatópúrín, ciklósporín og takrólímus. Notkun XELJANZ með þessum lyfjum getur aukið hættuna á aukaverkunum, þ.m.t. sýkingu.

Alvarlegar sýkingar og beinbrot geta komið oftast fyrir hjá einstaklingum sem nota einnig barkstera (t.d. prednisón).

Meðganga og brjóstagjöf

Ef þú ert kona á barneignaraldri skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með XELJANZ stendur og í minnst 4 vikur eftir notkun síðasta skammts.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. XELJANZ má ekki nota á meðgöngu. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú verður þunguð meðan þú notar XELJANZ.

Ef þú notar XELJANZ og ert með barn á brjósti verður þú að hætta brjóstagjöf þar til þú hefur rætt við lækinn um að stöðva meðferðina með XELJANZ.

Akstur og notkun véla

XELJANZ hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

XELJANZ inniheldur própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 2,39 mg própýlenglýkól í hverjum ml af mixtúru.

XELJANZ inniheldur natríumbenzóat

Lyfið inniheldur 0,9 mg natríumbenzóat í hverjum ml af mixtúru.

XELJANZ inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á XELJANZ

Sérfræðilæknir sem hefur reynslu af meðferð við sjúkdómnum þínum hefur ávísað þessu lyfi og hefur umsjón með notkun þess.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um, ekki má fara yfir ráðlagðan skammt. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur hjá sjúklingum 2 ára og eldri byggir á eftirfarandi þyngdarflokkum (sjá töflu 1).

Tafla 1: Tofacitinib skammtur hjá sjúklingum 2 ára og eldri með sjálfvakta barnafjölliðagigt og barnasóragigt

Líkamsþyngd (kg)	Skammtar
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml af mixtúru) tvisvar á dag
20 - < 40	4 mg (4 ml af mixtúru) tvisvar á dag
≥ 40	5 mg (5 ml af mixtúru eða 5 mg filmuhúðuð tafla) tvisvar á dag

Læknirinn getur minnkað skammtinn ef þú ert með lifrar- eða nýrnakvilla eða ef þú ert að taka önnur lyf. Læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni eða stöðvað hana ef blóðpróf sýna of fá hvít eða rauð blóðkorn.

Ef þú ert með sjálfvakta barnafjölliðagigt eða barnasóragigt getur verið að læknirinn skipti úr XELJANZ 5 ml mixtúru tvisvar á dag yfir í XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag.

XELJANZ er til inntöku. XELJANZ má taka með eða án matar.

Reyndu að taka XELJANZ á sama tíma á hverjum degi (einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi).

Ef tekinn er stærri skammtur af XELJANZ en mælt er fyrir um

Ef tekið er meira af XELJANZ 1 mg/ml mixtúru en mælt er fyrir um skaltu hafa **tafarlaust** samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota XELJANZ

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma og haltu áfram sem fyrr.

Ef hætt er að nota XELJANZ

Þú skalt ekki hætta að nota XELJANZ án þess að ræða það við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og krafist læknisaðstoðar.

Aukaverkanir hjá sjúklingum með sjálfvakta barnafjölliðagigt og barnasóragigt voru í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki að undanskildum sumum sýkingum (inflúensa, nefkoxsbólga, skútabólga, veirusýking) og kvillum í meltingarfærum eða almennum aukaverkunum (kviðverkur, ógleði, uppköst, hiti, höfuðverkur, hósti), sem voru algengari hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sýkingar verið lífshættulegar. Einnig hefur verið tilkynnt um lungnakrabbamein, krabbamein í hvítum blóðfrumum og hjartaáfall.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana:

Meðal ummerkja alvarlegra sýkinga (algengar) geta verið

- hiti og kuldahrollur
- hósti
- blöðrur á húð
- magaverkur
- þrálátir höfuðverkir

Meðal ummerkja um sár eða göt (rof) á maga (sjaldgæf) geta verið

- hiti
- maga- eða kviðverkir
- blóð í hægðum
- óútskýrðar breytingar á hægðavenjum

Algengast er að göt komi á maga eða þarma hjá sjúklingum sem einnig taka bólgueyðandi gigtarlyf eða barkstera (t.d. prednisón).

Meðal ummerkja ofnæmisviðbragða (tíðni ekki þekkt) geta verið

- þyngsli fyrir brjósti
- hvæsandi öndunarhljóð
- alvarlegt sundl eða yfirliðstilfinning
- þroti í vörum, tungu eða koki
- ofsakláði (kláði eða útbrot á húð)

Meðal einkenna um blóðtappa í lungum eða bláæðum eða augum (sjaldgæf: segarek í bláæðum) geta verið

- skyndileg mæði eða öndunarerfiðleikar
- brjóstverkur eða verkur í efri hluta baks
- þroti í fótlegg eða handlegg
- verkur eða eymsli í fótlegg
- roði eða litarbreyting á fótlegg eða handlegg
- bráðar breytingar á sjón

Einkenni hjartaáfalls (sjaldgæfar) eru meðal annars

- verulegur brjóstverkur eða þrengslatilfinning yfir bringuna (sem getur leitt út í hendur, kjálka, háls og bak)
- mæði
- kaldur sviti
- vægur svimi eða skyndilegt sundl

Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fram með XELJANZ eru taldar upp hér fyrir neðan.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): lungnasýking (lungnabólga og berkjubólga), ristill (herpes zoster), sýkingar í nefi, koki eða barka (nefkoksbólga), inflúensa, skútabólga, sýking í þvagblöðru (blöðrubólga), eymsli í hálsi (kokkbólga), hækkuð vöðvaensím í blóði (merki um vöðvakvilla), magaverkur (kviðverkur) (sem getur verið vegna bólgu í slímhúð í maga), uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartregða, of fá hvít blóðkorn, of fá rauð blóðkorn (blóðleysi), bólga í fótum og höndum, höfuðverkur, hár blóðþrýstingur (háþrýstingur), hósti, útbrot, þrymlabólur.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): lungnakrabbamein, berklar, sýking í nýrum, sýking í húð, herpes simplex eða áblástur (herpes í munni), hækkað kreatínín í blóði (mögulega teikn um nýrnakvilla), hækkað kólesteról í blóði (þ.m.t. hækkað LDL), hiti, þreyta, þyngdaraukning, ofþornun, vöðvatognun, sinarbólga, liðbólga, tognun í lið, óeðlileg skynjun, lélegur svefn, stífla í ennisholum, mæði eða öndunarerfiðleikar, roði í húð, kláði, fitulífur, sársaukafull bólga í pokum í slímhúð þarma (sarpbólga), veirusýkingar, veirusýkingar í meltingarvegi, sumar tegundir húðkrabbameina (ekki sortuæxli).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): sýking í blóði (blóðeitrun), eitilfrumuæxli (krabbamein í hvítum blóðfrumum), dreifðir berklar í beinum og öðrum líffærum og aðrar óvenjulegar sýkingar, sýkingar í liðum, hækkuð lifrarensím í blóði (merki um lifrarkvilla), verkur í vöðvum og liðum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): berklar í heila og mænu, heilahimnubólga, sýking í mjúkvefjum og vöðvafelli.

Almennt sáust færri aukaverkanir þegar XELJANZ var notað eitt sér en í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á XELJANZ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða glasinu.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um hitastig við geymslu lyfsins.

Geymið í upprunalegu glasi og umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fargið 60 dögum eftir fyrstu opnun.

Ekki skal nota þetta lyf ef vart verður við að mixtúran sýni merki þess að vera skemmd.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

XELJANZ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tofacitinib.
- Hver 1 ml inniheldur 1 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).
- Önnur innihaldsefni eru vínberjabragðefni [sem inniheldur própýlenglýkól (E1520) (sjá kafla 2 „XELJANZ inniheldur própýlenglýkól“), glýserín (E422) og náttúruleg bragðefni], saltsýru, mjólkursýru (E270), eimað vatn, natriumbenzóat (E211) (sjá kafla 2 „XELJANZ inniheldur natriumbenzóat“ og „XELJANZ inniheldur natriúm“), súkralósa (E955) og xylítól (E967).

Lýsing á útliti XELJANZ og pakkningastærðir

XELJANZ 1 mg/ml mixtúra er tær, litlaus lausn.

1 mg/ml mixtúran er fáanleg í hvítum HDPE 250 ml glösum með 240 ml af lausn. Hver pakkning inniheldur eitt HDPE lyfjaglas, eitt millistykki til að þrýsta í lyfjaglas og eina skammtasprautu með 3,2 ml, 4 ml og 5 ml kvarða.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België /Belgique / Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>

Sjá Notkunarleiðbeiningar fyrir XELJANZ mixtúru í kafla 7.

7. Notkunarleiðbeiningar fyrir XELJANZ mixtúru

Lesið þessar notkunarleiðbeiningar áður en byrjað er að nota XELJANZ mixtúru. Þær geta innihaldið nýjar upplýsingar.

Mikilvægar upplýsingar um mælingu XELJANZ mixtúru

Notaðu ávallt skammtasprautuna sem fylgir XELJANZ mixtúrunni til þess að mæla og gefa skammtinn sem þér hefur verið ávísað. Þú skalt biðja heilbrigðisstarsfmann eða lyfjafræðing um að sýna þér hvernig skuli mæla ávísaðan skammt ef þú ert ekki viss.

Hvernig á ég að geyma XELJANZ?

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

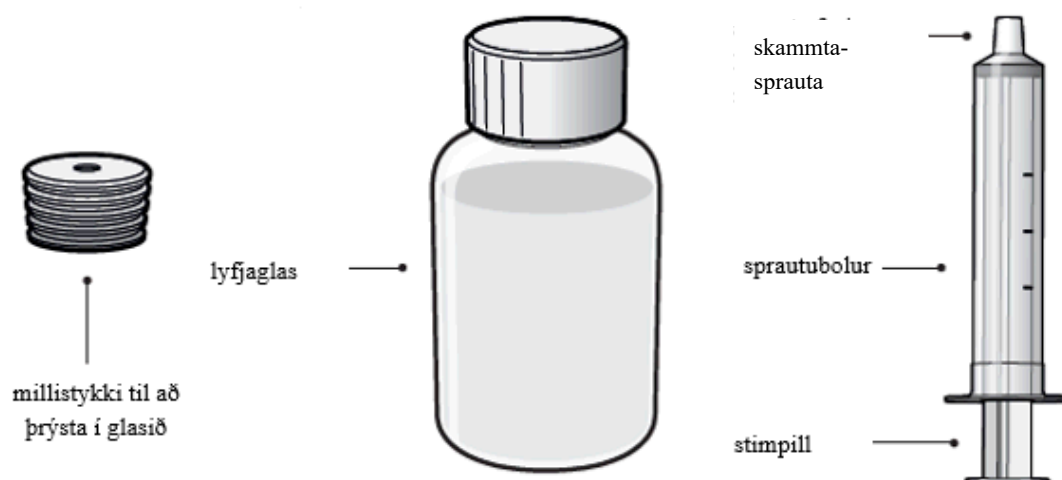
Fargaðu leifum af XELJANZ mixtúru eftir 60 daga.

Til að hjálpa þér að muna hvenær farga skuli XELJANZ glasinu er hægt að skrifa dagsetningu fyrstu notkunar á öskjuna og fyrir neðan:

Dagsetning fyrstu notkunar ____ / ____ / ____.

Hver askja af XELJANZ mixtúru inniheldur

- 1 millistykki til að þrýsta í glasið
- 1 glas af XELJANZ mixtúru
- 1 skammtasprauta



Fyrir hverja notkun:

Þvoðu þér um hendur með sápu og vatni og leggðu hlutina úr öskjunni á hreinan sléttan flöt.

Skref 1. Taktu glasið úr öskjunni



Taktu glasið með XELJANZ mixtúrunni úr öskjunni.

Skref 2. Opnaðu glasið



Opnaðu glasið. Fjarlægðu innsiglið af efsta hluta glassins (aðeins í fyrsta sinn).

Ekki fleygja barnaöryggislokinu.

Athugaðu: Það þarf **ekki** að hrista glasið fyrir notkun.

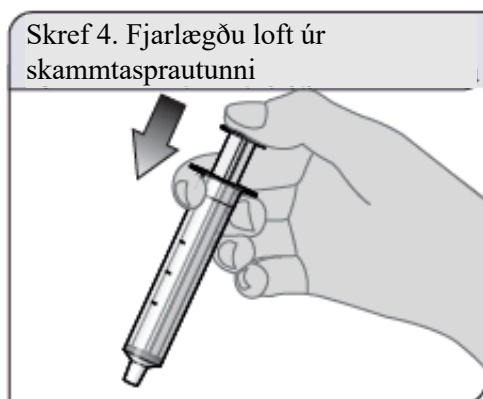
Skref 3. Settu millistykkið til að þrýsta í glasið í



Taktu millistykkið til að þrýsta í glasið og skammtasprautuna úr plastumbúðunum. Hafðu glasið á sléttum fleti, þrýstu rifflaða enda millistykkisins með þumlunum alla leið niður í háls glassins á meðan þú heldur þétt við glasið.

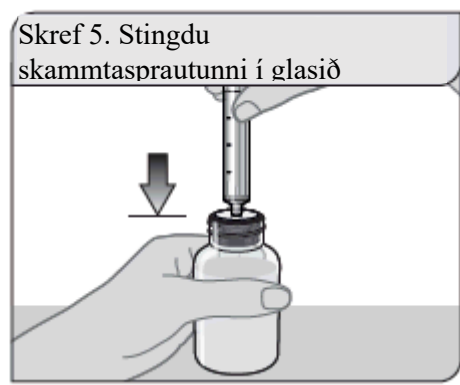
Athugaðu: Ekki fjarlægja millistykkið úr glasinu eftir að því hefur verið þrýst niður.

Skref 4. Fjarlægðu loft úr skammtasprautunni



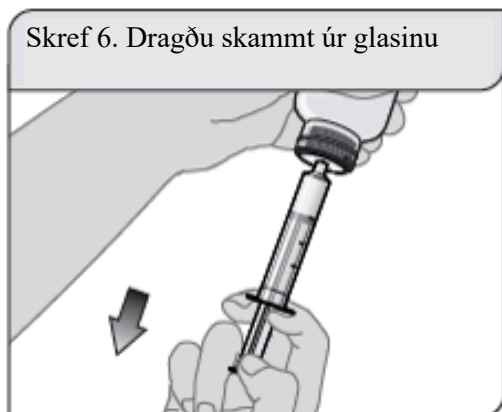
Þrýstu stimplinum alla leið fremst í sprautbolinn í skammtasprautunni til að fjarlægja umframloft.

Skref 5. Stingdu skammtasprautunni í glasið



Stingdu skammtasprautunni í upprétta glasið ofan í opið á millistykkinu þar til hún situr föst.

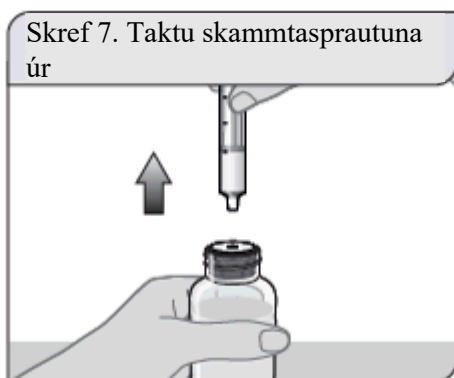
Skref 6. Dragðu skammt úr glasinu



Með skammtasprautuna fasta á sínum stað skaltu snúa glasinu á hvolf. Dragðu stimpilinn til baka.

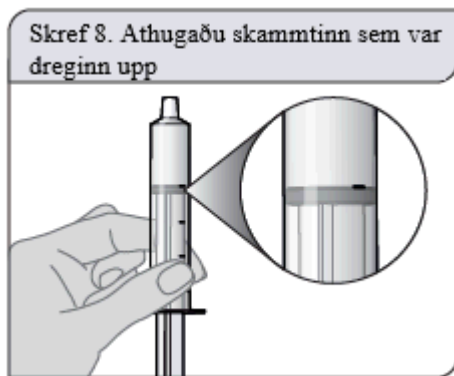
Ef þú sérð loftbólur í skammtasprautunni skaltu þrýsta á stimpilinn alla leið inn til að skila mixtúrunni aftur í glasið. Dragðu síðan út ávísaða skammtinn af mixtúru.

Skref 7. Taktu skammtasprautuna úr



Snúðu glasinu við í upprétta stöðu og settu það á sléttan flöt. Taktu skammtasprautuna úr millistykkinu og glasinu með því að toga sprautubolinn beint upp.

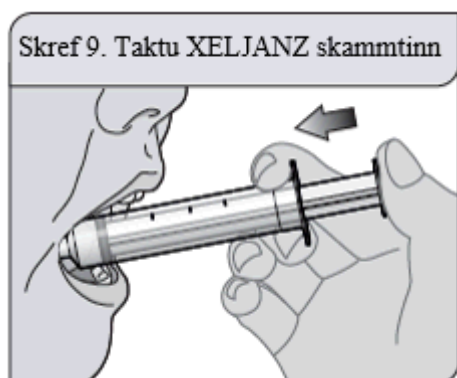
Skref 8. Athugaðu skammtinn sem var dreginn upp



Athugaðu að réttur skammtur sé dreginn upp í skammtasprautuna.

Ef skammturinn er ekki réttur skaltu stinga sprautuendanum þétt ofan í millistykkið. Þrýstu stimplinum alla leið niður til þess að skila mixtúrunni aftur í glasið. Endurtaktu skref 6 og 7.

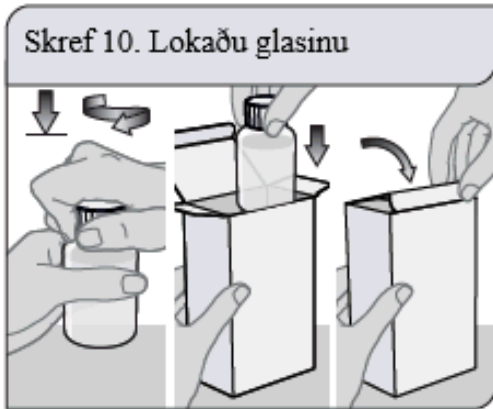
Skref 9. Taktu XELJANZ skammtinn



Settu enda skammtasprautunnar innan á kinn sjúklingsins.

Þrýstu stimplinum hægt niður til að gefa allt lyfið sem er í skammtasprautunni. Gættu þess að sjúklingurinn hafi tíma til að kyngja lyfinu.

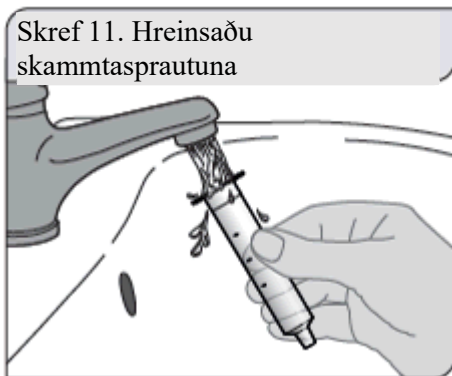
Skref 10. Lokaðu glasinu



Lokaðu glasinu þétt með því að snúa barnaöryggislokinu réttisælis, skildu millistykkið eftir á sínum stað.

Settu glasið aftur í öskjuna og lokaðu henni til að verja XELJANZ mixtúru fyrir ljósi.

Skref 11. Hreinsaðu skammtasprautuna



Fjarlægðu stimpilinn úr sprautubolnum með því að toga stimpilinn og bolinn í gagnstæða átt.

Skolaðu báða hlutana með vatni eftir notkun.

Láttu þorna; settu síðan skammtasprautuna aftur í öskjuna ásamt mixtúrunni.

Geymdu skammtasprautuna með XELJANZ mixtúrunni.

Ekki henda skammtasprautunni.