

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur
XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur tofacitinibsítrat, samsvarandi 5 mg af tofacitinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 59,44 mg laktósa.

XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur tofacitinibsítrat, samsvarandi 10 mg af tofacitinibi.

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).

Tofacitinib 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.

Tofacitinib 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 sjúkdómstemandi gigtarlyfjum. 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).

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).

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 tvisvar á dag.

Aðlögun skammta

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar lyfið er notað samhliða MTX.

Sáraristilbólga

Ráðlagður skammtur er 10 mg til inntöku tvisvar á dag í innleiðslumeðferð í 8 vikur og 5 mg tvisvar á dag í viðhaldsmeðferð.

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.

Hjá sumum sjúklingum, svo sem þeim þar sem fyrri meðferð með TNF hemli hefur ekki borið árangur skal hafa í huga að halda áfram gjöf 10 mg skammts tvisvar á dag í viðhaldsmeðferð til þess að viðhalda meðferðarávinningi (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með minnkaða svörun sem fá tofacitinib 5 mg tvisvar á dag í viðhaldsmeðferð geta notið ávinnings af aukningu í tofacitinib 10 mg tvisvar á dag.

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 tofacitinibi 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).

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. eitilfrumnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi. Eins og lýst er í töflum 1, 2 og 3 hér fyrir neðan eru ráðleggingar um að gera hlé á meðferð eða hætta henni byggðar á alvarleika frávíka í rannsóknarniðurstöðum (sjá kafla 4.4).

Mælt er með því að hefja ekki meðferð hjá sjúklingum með minni heildarfjölda eitilfrumna (absolute lymphocyte count (ALC)) en 750 frumur/mm³.

Tafla 1: Lítill heildarfjöldi eitilfrumna

Lítill heildarfjöldi eitilfrumna (sjá kafla 4.4)	
Rannsóknargildi (frumur/mm³)	Ráðlagt
Heildarfjöldi eitilfrumna meiri eða jafn og 750	Viðhalda skal skammtastærð.
Heildarfjöldi eitilfrumna 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 eitilfrumna er orðinn meiri en 750. 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 skömmtun. Þegar heildarfjöldi eitilfrumna er orðinn meiri en 750 skal hefja meðferð á ný eins og er klínískt viðeigandi.
Heildarfjöldi eitilfrumna minni en 500	Hætta skal meðferð ef rannsóknarniðurstöður eru staðfestar með endurtekinni mælingu innan 7 daga.

Mælt er með því að hefja ekki meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga minni en 1.000 frumur/mm³.

Tafla 2: 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 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 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.

Mælt er með því að hefja ekki meðferð hjá sjúklingum með minna hemóglóbín en 9 g/dl.

Tafla 3: Lág hemóglóbíngildi

Lág hemóglóbíngildi (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.

Lyfjamilliverkanir

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 miðlungsoflugri hemlun CYP3A4 og öflugri hemlun CYP2C19 (t.d. flúkónazól) (sjá kafla 4.4 og 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.
- Minnka skal tofacitinib skammt í 5 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum sem fá 10 mg tvisvar á dag.

*Sérstakir sjúklingahópar**Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga 75 ára og eldri.

*Skert lifrarstarfsemi***Tafla 4: Aðlögun skammta við skerta lifrarstarfsemi**

Skert lifrarstarfsemi	Flokkun	Aðlögun skammta
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).

Tafla 5: Aðlögun skammta við skerta nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi	Kreatínínúthreinsun	Aðlögun skammta
Vægt	50-80 ml/mín.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Í meðallagi	30-49 ml/mín.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Alvarlega	< 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 frá 0 ára til yngri en 18 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

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 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 brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag handa sjúklingum sem eitt eða fleira af eftirtöldu á við:

- Notkun samsettra hormónagetnaðarvarna eða hormónauppbótarmeðferð
- Hjartabilun
- Saga um segarek í bláæðum, annaðhvort segarek í djúplægum bláæðum eða lungnarek
- Arfgengur blóðstorkukvilli
- Illkynja sjúkdómur
- Sjúklingur gengst undir meiri háttar skurðaðgerð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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-integrinum, 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 fosfódíesterasa 4 hemlum hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum með tofacitinibi.

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. Hætta á tækifærissýkingum er aukin í Asú (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 aldraðra og sykursjúkra (sjá kafla 4.8).

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 duldu berklum áður en meðferð er hafin.

Veiruendurvirkjun

Í klínískum rannsóknum með tofacitinibi hafa komið fram tilfelli um veiruendurvirkjun og endurvirkjun herpesveiru (t.d. ristils). 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 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.

Illkynja sjúkdómur og eítílfrumnafjölgunarsjúkdómur

Taka skal tillit til áhættu og ávinnings tofacitinibs meðferðar áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma eða sögu um slíkt, að frátöldu húðkrabbameini öðru en sortuæxli sem hefur tekist að lækna, eða þegar íhuga skal framhald meðferðar með tofacitinibi hjá sjúklingum sem hafa fengið illkynja sjúkdóm. Mögulegt er að tofacitinib hafi áhrif á varnir líkamans gegn illkynja sjúkdómum.

Eítílfrumukrabbamein hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib meðferð. Sjúklingar með iktsýki, einkum þeir sem eru með mjög virkan sjúkdóm, geta verið í aukinni hættu (allt að margfaldr) en almennt gerist á að fá eítílfrumukrabbamein. Áhrif tofacitinibs á myndun eítílfrumukrabbameins eru óljós.

Aðrir illkynja sjúkdómar komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, þ.m.t., en ekki takmarkað við, lungnakrabbamein, brjóstakrabbamein, sortuæxli, blöðruhálskirtilskrabbamein og krabbamein í brisi.

Áhrif meðferðar með tofacitinibi á myndun og framvindu illkynja sjúkdóma eru ekki þekkt.

Húðkrabbamein önnur en sortuæxli

Tilkynnt hefur verið um húðkrabbamein önnur en sortuæxli hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tofacitinibi. Hættan á húðkrabbameinum öðrum en sortuæxli getur verið meiri hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi 10 mg tvisvar á dag heldur en hjá sjúklingum sem fá meðferð með 5 mg tvisvar á dag. Mælt er með reglubundinni skoðun á húð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu að fá húðkrabbamein (sjá töflu 6 í kafla 4.8).

Lungnarek

Lungnarek hefur sést hjá sjúklingum sem fengu tofacitinib í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins. Ekki má nota 10 mg af tofacitinibi tvisvar á dag handa sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá lungnarek (sjá einnig kafla 4.3). Aðrir áhættuþættir sem hafa ber í huga þegar hætta sjúklings á lungnareki er metin eru hækkanði aldur, offita, reykingar og kyrrseta.

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 kínasa (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 merki og einkenni frá kvið skal meta tafarlaust til að greina götun í meltingarfærum snemma.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Sjúklingar með iktsýki og sóragigt eru í aukinni hættu að fá hjarta- og æðasjúkdóma. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með tofacitinibi á stjórn á áhættuþáttum (t.d. háþrýstingur, blóðfituaukning) að vera hluti af hefðbundinni umönnun.

Lifrarensím

Meðferð með tofacitinibi hefur verið tengd aukinni tíðni hækkunar lifrarensíma hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.8 Mælingar lifrarensíma). Gæta skal varúðar þegar verið er að meta hvort hefja skuli meðferð með tofacitinibi hjá sjúklingum með hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALT) eða aspartat amínótransferasa (AST), einkum þegar meðferð er hafin með lyfinu ásamt lyfjum sem hugsanlega geta haft eiturráhrif á lifur, svo sem MTX. Þegar meðferð er hafin er mælt með því að fylgst sé reglubundið með lifrarprófum og að orsakir hækkunar lifrarensíma 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 lyfjaofnæmi 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 bráðaofnæmisviðbrögð 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.

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.

Laktósi

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

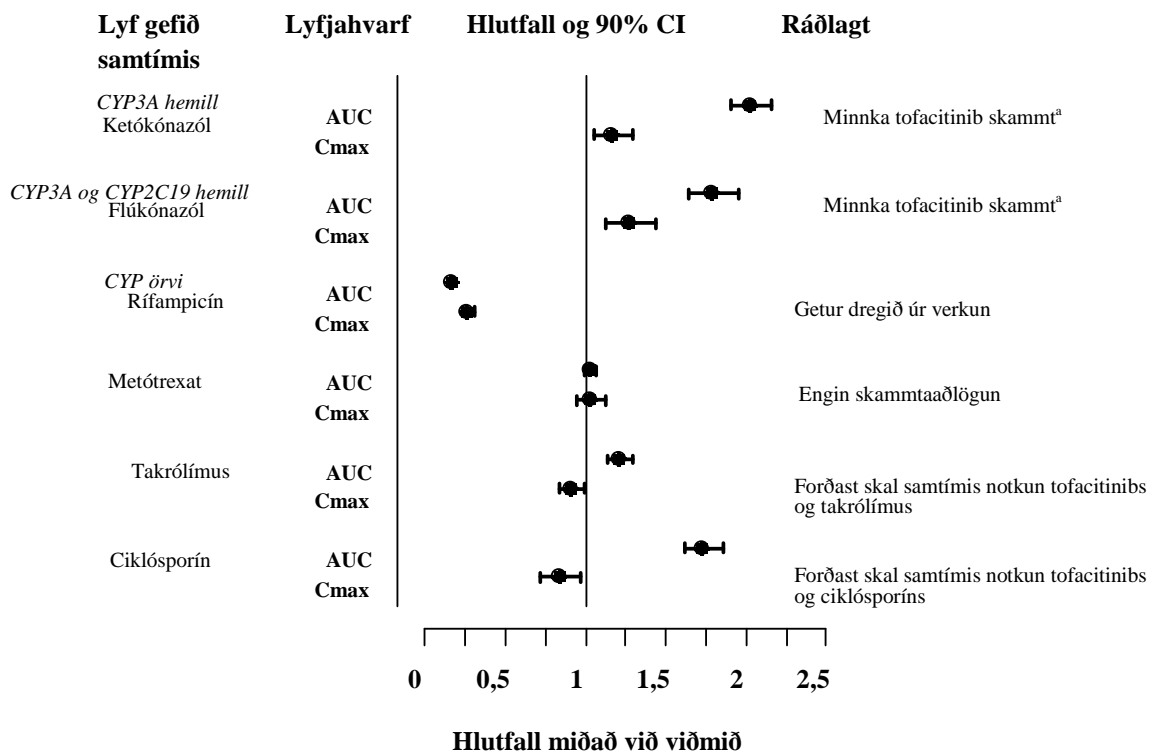
Möguleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tofacitinibs

Þar sem tofacitinib umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, er milliverkun við lyf sem hamla eða örva 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 örvum (t.d. rífampicín). CYP2C19 hemlar einir sér eða P-glykóprótein 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 örvi) minnkaði AUC fyrir tofacitinib. Samtímisgjöf tofacitinibs með öflugum CYP örvum (t.d. rífampicíni) getur valdið því að klínísk svörun hverfi eða minnki (sjá mynd 1). Ekki er mælt með gjöf öflugra CYP3A4 örva 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.

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 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

Ekki er vitað hvort tofacitinib skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem höfð eru á brjósti. Tofacitinib skildist út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3). 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). Algengustu alvarlegu sýkingarnar sem tilkynnt hefur verið um við notkun tofacitinibs voru lungnabólga, húðbeðsbólga, ristill, þvagfærasýking, sarpbólga og botnlangabólga. Meðal tækifærissýkinga hefur verið tilkynnt um berkla og aðrar mýkóbakteríusýkingar, sætumyglusveppasýkingu (cryptococcus), váfumygla (histoplasmosis), hvítsveppasýkingu í vélinda, ristil í mörgum húðgeirum, cýtómegalóveiru, 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)).

Algengasta aukaverkunin sem var tilkynnt á fyrstu 3 mánuðum í klínískum samanburðarrannsóknum voru höfuðverkur, sýkingar í efri öndunarvegi, nefkoxsbólga, niðurgangur, ógleði og háþrýstingur (sjá töflu 6 Aukaverkanir fyrir öll rannsóknartímabil).

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 voru ristill og lungnabólga.

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.

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 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 6: 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 skjóðubólga Húðbeðsbólga Herpes simplex Maga- og garnabólga vegna veirusýkingar Veirusýking	Blóðeitrun Þvagsýklasótt Dreifðir berklar Drepfellsbólga Bakteríublóðsmit Bakteríublóðsmit vegna staflólókka <i>Pneumocystis</i> <i>jirovecii</i> lungnabólga Lungnabólga vegna pneumókokkasýk ingar Lungnabólga vegna bakteríusýkingar Heilabólga Óhefðbundin sýking af völdum mýkóbakteríusýk la Cýtómegalóveiru sýking Liðbólga vegna bakteríusýkingar	Berklar í miðtaugakerfi Heilahimnubólga vegna sætumyglu <i>Mycobacterium</i> <i>avium</i> fjölpætt sýking	
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Húðkrabbamein önnur en sortuæxli			
Önæmiskerfi					Lyfjaofnæmi* Ofnæmisbjúgur* Ofsákláði*
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Hvítfrumnafæð Eitilfrumnafæð Daufkyrningafæð			
Efnaskipti og næring		Blóðfituröskun (dyslipidaemia) Blóðfituaukning Ofþornun			
Geðræn vandamál		Svefnleysi			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Náladofi			
Æðar	Háþrýstingur				
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mæði Stífla í ennisholum			
Meltingarfæri	Kviðverkur Uppköst Niðurgangur Ógleði Magabólga Meltingartruflanir				
Lifur og gall		Fituhrörmun í lifur			

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)
Húð og undirhúð	Útbrot	Roði Kláði			
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Verkur í vöðvum og beinum Liðbólga Sinarbólga			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóthiti Bjúgur í útlimum Þreyta				
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði	Hækkuð gildi lifrarsínasa í blóði Hækkuð gildi transamínasa í blóði Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa Hækkað gildi gamma glútamyl-transferasa í blóði Hækkað gildi kreatíníns í blóði Hækkað gildi kólesteróls í blóði Hækkað gildi LDL-kólesteróls í blóði Þyngdaraukning			
Áverkar og eitranir		Liðbandstognum Vöðvatognum			

*Aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar almennt

Iktσύki

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

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

Í þýðinu sem notað var til að meta langtímaöryggi við allar útsetningar (samtals 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 (samtals 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 (samtals 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.

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; samtals 572 sjúklinga).

Alvarlegar sýkingar

Iktsýki

Í 6 mánaða og 24 mánaða klínísku samanburðarrannsóknum, 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).

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).

Þar sem tíðni sýkinga er almennt hærri hjá öldruðum skal gæta varúðar við meðferð aldraðra (sjá kafla 4.4).

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 heildarfjöldi 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).

Rannsóknaniðurstöður

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).

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

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 daufkyrninga sem fram komu við meðferð með tofacitinibi svipaðar breytingum sem komu fram í klínískum rannsóknum á ikstýki.

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 hækkðu 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, lækun 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 ALT 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 AST 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 ALT 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 AST 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 ALT 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 AST 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 ALT 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 AST 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 ALT 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 AST 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. Hækkanir komu fram á þessum tímavörðum 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 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.

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 Ofskömmun

Ef ofskömmun verður er mælt með því að fylgst sé með sjúklingnum vegna merkja og einkenna um aukaverkanir. Ekki er til sérstakt mótlyf við ofskömmun 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, sértæk ónæmisbælandi lyf; ATC-flokkur: L04AA29

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 nálguðust 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 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 influensubóluefni 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 bólusettr með veikluðu veirubóluefni (Zostavax[®]) 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 sjálfbodaliðum 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 tofacitinibs 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 7 koma fram upplýsingar um viðkomandi rannsóknarsnið og einkenni þýðis.

Tafla 7: 3. stigs klínískar rannsóknir á Tofacitinibi 5 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
Sameiginlegar aðalmælibreytur 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

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)
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.} Sameiginlegar aðalmælibreytur 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 sjúkdómssvirkni (Disease Activity Score) 28 liðir, ESR=blóðsökk, HAQ-DI=mælikvarði á heilsufar og fötlun (Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD=sjúkdómshemjandi gigtarlyf (disease-modifying antirheumatic drug), IR=ófullnægjandi svörun (inadequate responder), csDMARD=hefðbundin tilbúin sjúkdómshemjandi 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 8. Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu meðferð með annaðhvort 5 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 8: Hlutfall (%) sjúklinga með ACR svörun

ORAL Solo: ófullnægjandi svörun við DMARD					
Mælibreyta	Tími	Lyfleysa N=122	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag einlyfjameðferð N=241		Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag einlyfjameðferð 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					
Mælibreyta	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					
Mælibreyta	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				
Mælibreyta	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				
Mælibreyta	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				
Mælibreyta	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				
Mælibreyta	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 sjúkdómshlæi (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 sjúkdómshlæi samkvæmt DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) í ORAL Step, ORAL Sync og ORAL Standard rannsóknunum er sýnt í töflu 9.

Tafla 9: Fjöldi (%) einstaklinga sem náðu DAS28-4(ESR) < 2,6 sjúkdómshlæi 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 sjúkdómshlæi (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 10, 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 10: 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)

^aSD = staðalfrávik

^bMismunur milli meðaltala minnstu fervika (least squares means), tofacitinib mínus lyfleysa (95% CI = 95% öryggismörk)

^cGögn fyrir mánuð 6 og mánuð 12 eru meðalbreyting frá upphafsgildi

^dMismunur 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 11.

Tafla 11: 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 langvinnum 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 rannsóknum. 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 7 ár eru einnig fengnar út frá gögnum í einni yfirstandandi opinni langtíma eftirfylgnirannsókn og einni fullbúinni.

Sóragigt

Verkun og öryggi tofacitinibs var metið í 2 slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóragigt (≥ 3 bólgni og ≥ 3 aumir liðir). Sjúklingarnir þurftu að vera með virkan skellupsoriasis við skimun. Í báðum

rannsóknnum voru aðalmælibreyturnar 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 óþols) 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 tilbúnu 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 sóragigtar 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.

Merki og einkenni

Meðferð með tofacitinibi olli marktækum framförum sumra teikna og einkenna sóragigtar, metið með ACR20 svörunarviðmiði samanborið við lyfleysu í mánuði 3. Niðurstöður verkunar fyrir mikilvægar mælibreytur sem metnar voru eru sýndar í töflu 12.

Tafla 12: Hlutfall (%) sjúklinga með sóragigt sem náðu klínískri svörun og meðalbreytingu frá upphafi í OPAL BROADEN og OPAL BEYOND rannsóknunum

Meðferðar- hópur	Hefðbundið tilbúið DMARD Ófullnægjandi svörun ^a (sem ekki höfðu áður fengið TNFi)			TNFi Ófullnægjandi svörun ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	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 við	60%
Mánuður 12	Á ekki við	68%	60%	-	-
ACR50					
Mánuður 3	10%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Mánuður 6	Á ekki við	38%	42%	Á ekki við	38%
Mánuður 12	Á ekki við	45%	41%	-	-
ACR70					
Mánuður 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	10%	17%
Mánuður 6	Á ekki við	18%	30%	Á ekki við	21%
Mánuður 12	Á ekki við	23%	29%	-	-
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 við	-1,5
Mánuður 12	Á ekki við	-1,7	-1,6	-	-
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 við	-6,0
Mánuður 12	Á ekki við	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Mánuður 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
Mánuður 6	Á ekki við	46%	55%	Á ekki við	34%
Mánuður 12	Á ekki við	56%	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; ΔLEI=breyting frá upphafi skv. mælikvarða Leeds fyrir festumein (Leeds Enthesitis Index); ΔDSS=breyting frá upphafi skv. mælikvarða á alvarleika fingra- og/eða táarbólgu (Dactylitis Severity Score); ACR20/50/70= viðmið American College of Rheumatology $\geq 20\%$, 50% , 70% framfarir; csDMARD=hefðbundið tilbúið sjúkdómstemplandi gigtarlyf; N=fjöldi sjúklinga sem voru slemmbivaldir 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/eða óþols.

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

^c OPAL BEYOND rannsóknin varði í 6 mánuði.

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

^e Náðu tölfræðilegri 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 undirflokki sóragigtar sýndi engan mun á svörun við tofacitinibi. Fjöldi sjúklinga með skemmandi liðbólgu eða í ásgrund var of lítill til að hægt væri að meta þá marktækt. Tölfræðilega

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 tölfræðilegri 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 13).

Tafla 13: 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 tilbúið 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 tilbúnu 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 lækkun 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 $p \leq 0,05$).

Sáraristilbólga

Verkun og öryggi tofacitinibs 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 14 koma fram frekari upplýsingar um hlutaðeigandi rannsóknarsnið og eiginleika rannsóknarþýða.

Tafla 14: 3. stigs klínískar rannsóknir með tofacitinibi 5 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
Aðalmælibreyta fyrir verkun	Sjúkdómshlé	Sjúkdómshlé	Sjúkdómshlé
Lykil aukamælibreytur 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 láttnir 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)

Aðalmælibreyta fyrir OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2 var hlutfall sjúklinga með sjúkdómshlé í viku 8 og lykil aukamælibreyta 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 klínískri svörun í viku 8 samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknunum, eins og fram kemur í töflu 15.

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

Tafla 15: Hlutfall sjúklinga sem náði mælibreytum verkunar í viku 8 (OCTAVE Induction rannsókn 1 og OCTAVE Induction rannsókn 2)

	OCTAVE Induction rannsókn 1			
	Miðlæg holsjárskoðun		Staðbundin holsjárskoðun	
Mælibreyta	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	
Mælibreyta	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.

a. Aðalmælibreyta: Sjúkdómshlé var skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé (Mayo skor ≤ 2 með ekkert einstakt undirskor > 1) og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi.

b. Lykil aukamælibreyta: Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0 (eðlilegt eða óvirkur sjúkdómur) eða 1 (roðapöt, minnkað æðamynstur).

c. Útlit slímhúðar við holsjárskoðun aftur eðlilegt var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0.

d. 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 herra 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 16).

Tafla 16. Hlutfall sjúklinga sem uppfylla aðal- og lykil aukamælibreytur 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		
Mælibreyta	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		
Mælibreyta	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 (roðapot, minnkað æðamyntur).

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 slembiráðað að nýju í OCTAVE Sustain rannsóknina; 179 af 593 (30,2%) sjúklingum voru með sjúkdómshlé í upphafi OCTAVE Sustain rannsóknarinnar.

Aðalmælibreyta í OCTAVE Sustain rannsókninni var hlutfall sjúklinga með sjúkdómshlé í viku 52. Lykil aukamælibreyturnar tvær 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 mælibreytum í viku 52 samanborið við lyfleysu: sjúkdómshlé, bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun, útlit slímhúðar við holsjárskoðun aftur eðlilegt, viðhald klínískrar 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 17.

Tafla 17: Hlutfall sjúklinga sem náðu mælibreytum verkunar í viku 52 (OCTAVE Sustain)

Mælibreyta	Miðlæg holsjárskoðun			Staðbundin holsjárskoðun		
	Lyfleysa N=198	Tofacitinib 5 mg tvisvar á dag N=198	Tofacitinib 10 mg tvisvar á dag N=197	Lyfleysa 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 (roðapöt, 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 klíniska 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 meðferðarbrest 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 mælibreytum 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 18). 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 aukamælibreytur.

Tafla 18: Hlutfall sjúklinga sem uppfylla aðal- og lykil aukamælibreytur verkunar í viku 52 eftir undirhópum meðferðar með TNF hemli (OCTAVE Sustain, miðlæg holsjárskoðun)

Mælibreyta	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.

a. Sjúkdómshlé var skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé (Mayo skor ≤ 2 með ekkert einstakt undirskor > 1) og undirskor 0 fyrir blæðingu úr endaparmi.

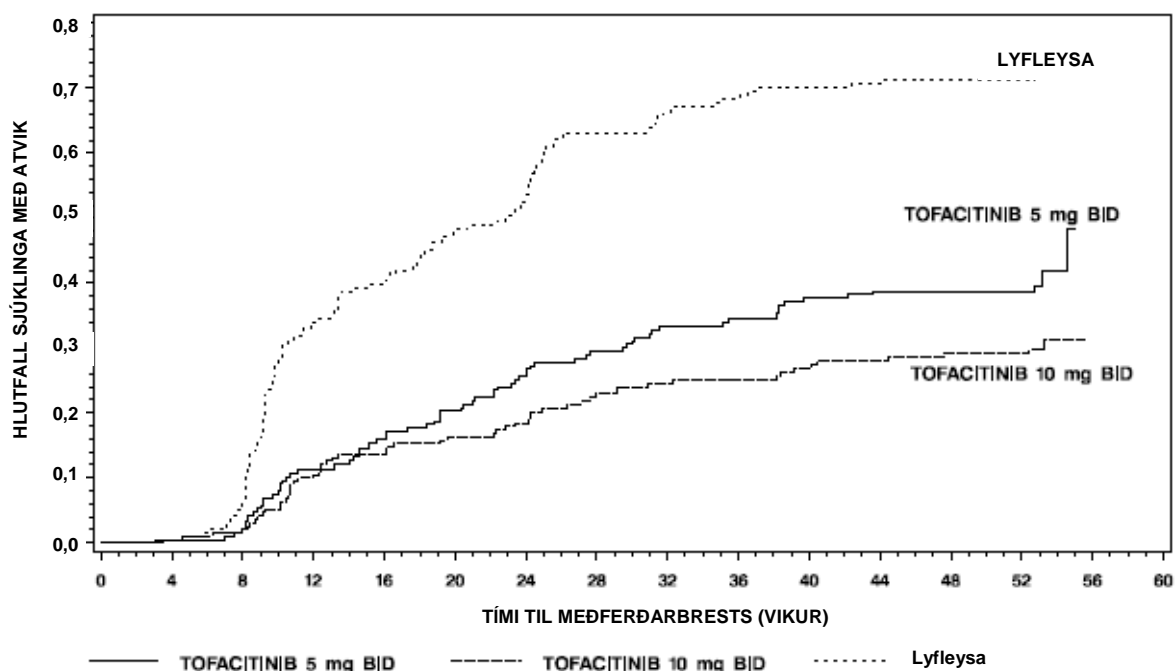
b. Þ.m.t. sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið TNF hemil

c. Bætt útlit slímhúðar við holsjárskoðun var skilgreint sem Mayo undirskor holsjárskoðunar 0 (eðlilegt eða óvirkur sjúkdómur) eða 1 (roðarþot, minnkað æðamynstur).

d. 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 meðferðarrest 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 sjálfvakinni barnaliðagigt og við sáraristilbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð tofacitinibs einkennast af hröðu frásogi (hámarksplasmabéttni 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 dýrarannsóknunum 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 ekki hemill eða örvi fyrir CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og er ekki hemill fyrir UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er hvarfefni *in vitro* fyrir MDR1, en ekki fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP), OATP1B1/1B3 eða OCT1/2, og er ekki hemill fyrir MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eða MRP við þéttni sem hefur klíníska þýðingu.

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 líkamsþyngdarskalans (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 líkamsþyngdar og dreifingarrúmmáls, sem olli hærri hámarksþéttni (C_{max}) og lægri lágmarksþéttni (C_{min}) hjá léttari sjúklingnum. Hins vegar er þessi mismunur ekki talinn hafa klíníska 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 miðlungi alvarlega til alvarlega sáraristilbólgu 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 lítil. 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.

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 eitilfrumukrabbamein komu fram við klíníska skammta. Eitilfrumukrabbamein 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 eitilfrumukrabbamein 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 erfðaeftni 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 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 kanínum 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.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

örkristallaður sellulósi
laktósaeinhýdrat
natríum kroskarmellósi
magnesiumsterat

Filmuhúð

hýprómellósa 6 cP (E464)
títantvíoxíð (E171)
laktósaeinhýdrat
makrógól 3350
þríasetín (E1518)
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 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegu glasi og/eða þynnu til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE glös með kísilhlaupi sem þurrkefni og loki með barnalæsingu, sem innihalda 60 eða

180 filmuhúðaðar töflur.

Pynnur 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 loki með barnalæsingu, sem innihalda 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur.

Pynnur 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

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://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
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Þýskland

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 lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Xeljanz í hverju aðildarríki skulu markaðsleyfishafi og lyfjafirvöld í hverju ríki koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrikomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Aðalmarkmið áætlunarinnar er að auka vitund um þá áhættu sem fylgir lyfinu, einkum með tilliti til alvarlegra sýkinga, ristils, berkla og annarra tækifærissýkinga, illkynja sjúkdóma, 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 hvernig dragi megi úr áhættu sem getið er um í kaflanum „Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu“ með viðeigandi eftirliti og stjórnun (þ.e. 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)
 - Lykilatriði sem skal miðla í ráðgjöf til sjúklinga
 - Leiðbeiningar um hvernig bregðast skal við mögulegum aukaverkunum
 - Upplýsingar um BSRBR, ARTIS, RABBIT og BIODABASER gagnagrunnana og gagnagrunna fyrir sáráristilbólgu og mikilvægi þess að taka þátt í gagnasöfnun þeirra
- **Gátlisti fyrir lækna sem ávísa lyfinu** skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:
 - Lista yfir rannsóknir sem skal framkvæma við skimun sjúklings í upphafi meðferðar
 - Bólusetningaráætlun sem skal ljúka fyrir meðferð
 - Samhliða sjúkdómar þar sem þarf að gæta varúðar þegar Xeljanz er gefið og aðstæður þar sem ekki má gefa Xeljanz
 - Lista yfir lyf sem ekki má gefa samhliða Xeljanz meðferð
 - Áminningu um nauðsyn þess að ræða við sjúklinga um áhættu tengda notkun Xeljanz, einkum með tilliti til sýkinga, ristils, berkla og annarra tækifærissýkinga, illkynja sjúkdóma, 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 og húðkrabbameini öðru en sortuæxli.
 - Upplýsingar um að sjúklingar skuli upplýsa heilbrigðisstarfsmenn ef þeir áætla að fá bólusetningu eða ef kvenkyns sjúklingur áætla að verða þunguð
 - Ummerki eða einkenni eftirtalinnna öryggisþátta og hvenær skal hafa samband við heilbrigðisstarfsmann: sýkingar, endurvirkjun herpesveiru (ristill), 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 hættu á aukaverkunum þegar að XELJANZ er gefið samhliða MTX, aukin útsetning fyrir XELJANZ þegar það er gefið samtímis CYP3A4 og CYP2C19 hemlum, 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

- **Miðlæg vefsíða** skal innihalda:
 - Fræðsluefni á rafrænu formi
 - Öryggiskort fyrir sjúklinga á rafrænu formi
- **Upplýsingaefni fyrir sjúklinga** skal innihalda:
 - Fylgiseðil
 - Öryggiskort fyrir sjúklinga

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 filmhúðaðar töflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa..

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/1/17/1178/003 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

Inniheldur laktósa.

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

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 filmhúðaðar töflur
EU/1/17/1178/002 180 filmhúðaðar 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 filmuhúðaðar töflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

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/1/17/1178/007 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 filmhúðaðar töflur
tofacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmhúðaðar töflur
180 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/1/17/1178/005 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:

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling
XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur
XELJANZ 10 mg filmuhúðaðar töflur
tofacitinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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 lækninn 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 læknirinn 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 eftirtöldum bólgusjúkdómum:

- iktsýki
- sóragigt
- sáraristilbólgu

Iktsýki

XELJANZ er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, langvarandi sjúkdóm sem einkum veldur verk og bólgu í liðum.

XELJANZ er notað ásamt metótrexati þegar fyrri meðferð við iktsýki hefur ekki reynst fullnægjandi eða þódist 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 dragi úr verkjum og bólgu í liðum og bæti getu til að sinna daglegum athöfnum þegar það er gefið eitt sér eða ásamt metótrexati.

Sóragigt

XELJANZ er notað til meðferðar við sjúkdómi 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 teikum og einkennum virkrar sóragigtar og bæta getu þína til að sinna daglegum athöfnum.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgujúkdómur í ristli. XELJANZ er notað til að draga úr teiknum og einkennum sáraristilbólgu þegar fyrri meðferð við sáraristilbólgu hefur ekki reynst fullnægjandi eða þóðist illa.

XELJANZ er notað ásamt metótrexati til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með virka sóragigt.

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.

Þú mátt ekki taka 10 mg af XELJANZ tvisvar á dag ef eitt eða fleira af eftirtöldu á við um þig:

- Notar samsetta hormónagetnaðarvörn eða færð hormónauppbótarmeðferð
- Ert með hjartabilun (hjartað starfar ekki sem skyldi)
- Hefur fengið blóðtappa
- Ert með illkynja sjúkdóm
- Þarft að gangast undir eða hefur nýlega gengist undir meiri háttar skurðaðgerð.

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, svitamýndun, 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 nánu 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. XELJANZ getur aukið hættuna á tilteknum krabbameinum. Tilkynt hefur verið um eitilfrumukrabbamein og önnur krabbamein (svo sem krabbamein í lungum, brjóstum, sortuæxli, 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 í áhættuhóp vegna myndunar húðkrabbameins gæti læknirinn ráðlagt þér að fara reglulega í húðskoðun meðan þú tekur XELJANZ.
- 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 hjartavandamál, háan blóðþrýsting eða hátt kólesteról í blóði.

Tilkynnt hefur verið um blóðtappa hjá sjúklingum sem fengu meðferð með XELJANZ. Ef þú reykir skaltu ræða við lækinn. Hann/hún mun einnig meta hvort líkamsþyngd þín, aldur eða kyrrseta geti haft áhrif á hvort þú átt á hættu að fá blóðtappa.

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 eítílfrumna) eða rauð blóðkorn (blóðleysi).

Þú átt ekki að fá XELJANZ ef fjöldi hvíttra blóðkorna (daufkyrninga eða eítílfrumna) 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 hvíttra 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 er hærri hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri. Láttu lækinn vita um leið og fram koma merki eða einkenni um sýkingu.

Sjúklingar af asískum uppruna

Tíðni ristils er hærri hjá sjúklingum af japönskum og kóreskum uppruna. Láttu lækinn vita ef fram koma sársaukafullar blöðrur 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 unglíngar

Ekki er ráðlagt að nota XELJANZ handa börnum eða unglíngum yngri en 18 ára. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og ávinning af XELJANZ hjá börnum eða unglíngum.

Notkun annarra lyfja samhliða XELJANZ

Látid lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Hægt er að nota XELJANZ ásamt metótrexati eða eitt sér þegar það er notað til meðferðar við iktsýki. Almenn sjást færri aukaverkanir ef XELJANZ er notað eitt sér við iktsýki.

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 lækinn vita ef þú notar lyf (til inntöku) sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum innihaldsefnum:

- sýklalyf eins og klaritromýcin og rífampicín, notuð við meðferð bakteríusýkinga
- flúkónazól, ketókónazól, klótrímazól, ítrakónazól og vorikónazól, 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), interleukin-17, interleukin-12/interleukin-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 geta komið oftar 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 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 brjóstgjöf 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 laktósa

XELJANZ 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 59 mg af laktósa í hverri töflu og XELJANZ 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 119 mg af laktósa í hverri töflu. Ef lækinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tiltekna sykrur skaltu hafa samband við lækinn áður en þetta lyf er notað.

3. Hvernig nota á XELJANZ

Sérfræðilæknir sem hefur reynt 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. 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.

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 halda áfram að gefa 10 mg tvisvar á dag. Lækinn mun láta þig vita ef þetta á við um þig.
- Ef það virkaði ekki fyrir þig að halda áfram með XELJANZ 5 mg tvisvar á dag getur verið að lækinn ákveði að auka skammtinn í 10 mg tvisvar á dag.
- Ef gert er hlé á meðferðinni getur verið að lækinn ákveði að hefja meðferðina að nýju.

Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi (ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi).

Lækinn getur minnkað skammtinn ef þú ert með lifrar- eða nýrnakvilla eða ef þú ert að taka önnur lyf. Lækinn 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 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 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 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.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sýkingar verið lífshættulegar.

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 ofnæmisviðbragða (mjög sjaldgæf) geta verið

- þyngsli fyrir brjósti
- hvæsandi öndunarhljóð
- alvarlegt sundl eða yfirliðstilfinning
- þroti í vörum, tungu eða koki
- ofsakláði (kláði eða útbrot á húð)

Meðal ummerkja magavandamála (sjaldgæf: sár eða göt á maga eða þörmum) 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).

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), influensa, skútabólga, sýking í þvagblöðru (blöðrubólga), eymsli í hálsi (kokkbólga), hækkun vöðvaensím í blóði (merki um vöðvakvilla), magaverkur (kviðverkur) (sem getur verið vegna bólgu í slímhúð í maga), uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartregða, tognun í lið, of fá rauð blóðkorn (blóðleysi), hiti,

þreyta, bólga í fótum og höndum, höfuðverkur, hár blóðþrýstingur (háþrýstingur), hósti, útbrot.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): berklar, sýking í nýrum, sýking í húð, herpes simplex eða áblástur (herpes í munni), of fá hvít blóðkorn, hækkuð lifrarendím í blóði (merki um lifrarkvilla), hækkað kreatínín í blóði (mögulega teikn um nýrnakvilla), hækkað kólesteról í blóði, þyngdaraukning, ofþornun, vöðvatognun, verkur í vöðvum og liðum, sinarbólga, liðbólga, 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), dreifðir berklar í beinum og öðrum líffærum og aðrar óvenjulegar sýkingar, sýkingar í liðum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): berklar í heila og mænu, heilahimnubólga.

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 merkimiðanum. 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 frárennislagnir 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), natríum kroskarmellósi, magnesíumsterat, hýprómellósi 6 cP (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól 3350 og þríasetín (E1518).

XELJANZ 10 mg filmuhúðuð tafla

- Virka innihaldsefnið er tofacitinib.
- Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af tofacitinibi (sem tofacitinibsítrat).

- Önnur innihaldsefni eru örkrystallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2), natríum kroskarmellósi, magnesíumsterat, hýprómellósi 6 cP (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól 3350, þríasetín (E1518), 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 filmuhúðuð tafla er hvít og hringlaga í útliti.

XELJANZ 10 mg filmuhúðuð tafla er blá og hringlaga í útliti.

XELJANZ 5 mg filmuhúðaðar töflur

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

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
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België /Belgique / Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : + 35621 344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

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