

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter
XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder tofacitinibsitrat, tilsvarende 5 mg tofacitinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 59,44 mg laktose.

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder tofacitinibsitrat, tilsvarende 10 mg tofacitinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 118,88 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, rund tablett, 7,9 mm i diameter, preget med «Pfizer» på den ene siden og «JKI 5» på den andre.

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter

Blå, rund tablett, 9,5 mm i diameter, preget med «Pfizer» på den ene siden og «JKI 10» på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Tofacitinib i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er) (se pkt. 5.1). Tofacitinib kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Psoriasisartritt

Tofacitinib i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) (se pkt. 5.1).

Ankyloserende spondylitt

Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Ulcerøs kolitt

Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel (se pkt. 5.1).

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Tofacitinib er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er.

Tofacitinib kan gis i kombinasjon med metotreksat (MTX) eller som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når fortsatt behandling med MTX er uhensiktsmessig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av spesialist som har erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander der tofacitinib er indisert.

Dosering

Revmatoid artritt og psoriasisartritt

Den anbefalte dosen er 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig, og dosen bør ikke overskrides.

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk med MTX.

Se tabell 1 for informasjon om bytte mellom tofacitinib filmdrasjerte tabletter og tofacitinib depottabletter.

Tabell 1: Bytte mellom tofacitinib filmdrasjerte tabletter og tofacitinib depottabletter

Bytte mellom tofacitinib 5 mg filmdrasjerte tabletter og tofacitinib 11 mg depottabletter ^a	Tofacitinib 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig og tofacitinib 11 mg depottabletter én gang daglig kan byttes mellom hverandre på dagen etter den siste dosen med en av tablettformuleringene.
--	--

^a Se pkt. 5.2 for sammenligning av farmakokinetikken til depotformuleringer og filmdrasjerte formuleringer.

Ankyloserende spondylitt

Den anbefalte dosen av tofacitinib er 5 mg to ganger daglig.

Ulcerøs kolitt

Induksjonsterapi

Den anbefalte dosen er 10 mg gitt oralt to ganger daglig i 8 uker for induksjon.

For pasienter som ikke oppnår adekvat terapeutisk nytte ved uke 8, kan induksjonsdosen på 10 mg to ganger daglig forlenges i ytterligere 8 uker (16 uker totalt), etterfulgt av 5 mg to ganger daglig for vedlikehold. Induksjonsbehandling med tofacitinib må avbrytes hos pasienter hvor det ikke er bevis på terapeutisk nytte innen uke 16.

Vedlikeholdsbehandling

Den anbefalte dosen for vedlikeholdsbehandling er 5 mg tofacitinib gitt oralt to ganger daglig.

Tofacitinib 10 mg to ganger daglig for vedlikeholdsbehandling anbefales ikke hos pasienter med ulcerøs kolitt som har kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) og malignitet, med mindre det ikke er noen egnet alternativ behandling tilgjengelig (se pkt. 4.4 og 4.8).

For pasienter med ulcerøs kolitt som ikke har økt risiko for venøs tromboembolisme, MACE og malignitet (se pkt. 4.4), kan tofacitinib 10 mg oralt to ganger daglig vurderes hvis pasienten opplever en reduksjon i respons på tofacitinib 5 mg to ganger daglig og ikke viste respons på alternative behandlinger for ulcerøs kolitt, som tumornekrosefaktorhemmer (TNF-hemmer). Tofacitinib 10 mg to ganger daglig for vedlikeholdsbehandling bør brukes i et så kort tidsrom som mulig. Det bør alltid brukes den laveste effektive dosen som er nødvendig for å opprettholde respons.

Hos pasienter som har respondert på behandling med tofacitinib, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Gjentatt behandling av ulcerøs kolitt

Hvis behandlingen avbrytes kan det vurderes å starte ny behandling med tofacitinib. Hvis det har vært nedsatt respons kan reinduksjon med tofacitinib 10 mg to ganger daglig vurderes. Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier ble forlenget opptil 1 år. Effekten kan komme tilbake i løpet av 8 uker ved behandling med 10 mg to ganger daglig (se pkt. 5.1).

Polyartikulær JIA og juvenil PsA (barn som er mellom 2 og 18 år)

Tofacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med MTX.

Den anbefalte dosen til pasienter i alderen 2 år og eldre er basert på følgende vektkategorier:

Tabell 2: Tofacitinib-dose for pasienter i alderen 2 år og eldre, med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil PsA

Kroppsvekt (kg)	Doseringsregime
10 – <20	3,2 mg (3,2 ml mikstur, oppløsning) to ganger daglig
20 – <40	4 mg (4 ml mikstur, oppløsning) to ganger daglig
≥40	5 mg (5 ml mikstur, oppløsning eller 5 mg filmdrasjert tablett) to ganger daglig

Pasienter som veier ≥40 kg behandlet med 5 ml tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig kan bytte til 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tablett to ganger daglig. Pasienter som veier <40 kg kan ikke bytte fra tofacitinib mikstur, oppløsning.

Midlertidig seponering og avslutning av behandling hos voksne og pediatriske pasienter

Dersom en pasient får en alvorlig infeksjon skal behandling med tofacitinib seponeres midlertidig frem til infeksjonen er under kontroll.

Midlertidig seponering kan være nødvendig for å håndtere doserelaterte unormale funn i laboratorieprøver, inkludert lymfopeni, nøytropeni og anemi. Som beskrevet i Tabell 3, 4 og 5 under,

vil alvorligheten av de unormale funnene i laboratorieprøvene bestemme om man skal seponere midlertidig eller avslutte behandlingen (se pkt. 4.4).

Det anbefales at behandling ikke initieres hos pasienter med en absolutt lymfocytverdi (ALC) lavere enn 750 celler/mm³.

Tabell 3: Lav absolutt lymfocytverdi

Lav absolutt lymfocytverdi (ALC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (celler/mm³)	Anbefaling
ALC høyere enn eller lik 750	Dosen bør opprettholdes.
ALC 500-750	Ved vedvarende reduksjon i dette området (2 etterfølgende verdier i dette området ved rutinetesting), anbefales midlertidig dosereduksjon eller seponering. For pasienter som får tofacitinib 10 mg to ganger daglig bør doseringen reduseres til tofacitinib 5 mg to ganger daglig. For pasienter som får tofacitinib 5 mg to ganger daglig bør dosering seponeres. Når ALC er høyere enn 750, gjenopptas behandlingen på en klinisk hensiktsmessig måte.
ALC lavere enn 500	Dersom laboratorieverdien bekreftes ved gjentatt testing innen 7 dager, bør behandlingen avsluttes.

Det anbefales at behandling ikke initieres hos voksne pasienter med et absolutt nøytrofiltall (ANC) lavere enn 1000 celler/mm³. Det anbefales at behandling ikke initieres hos pediatriske pasienter med et absolutt nøytrofiltall (ANC) lavere enn 1200 celler/mm³.

Tabell 4: Lavt absolutt nøytrofiltall

Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (celler/mm³)	Anbefaling
ANC høyere enn 1000	Dosen bør opprettholdes.
ANC 500-1000	Ved vedvarende reduksjon i dette området (2 etterfølgende verdier i dette området ved rutinetesting), anbefales midlertidig dosereduksjon eller seponering. For pasienter som får tofacitinib 10 mg to ganger daglig bør doseringen reduseres til tofacitinib 5 mg to ganger daglig. For pasienter som får tofacitinib 5 mg to ganger daglig bør dosering seponeres. Når ANC er høyere enn 1000, gjenopptas behandlingen på en klinisk hensiktsmessig måte.
ANC lavere enn 500	Hvis laboratorieverdien bekreftes ved gjentatt testing innen 7 dager, bør behandlingen avsluttes.

Det anbefales at behandling ikke initieres hos voksne pasienter med hemoglobinverdier lavere enn 9 g/dl. Det anbefales at behandling ikke initieres hos pediatriske pasienter med hemoglobinverdier lavere enn 10 g/dl.

Tabell 5: Lav hemoglobinverdi

Lav hemoglobinverdi (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (g/dl)	Anbefaling
Reduksjon på mindre enn eller lik 2 g/dl, og en verdi som er høyere enn eller lik 9,0 g/dl	Dosen bør opprettholdes.
Reduksjon på mer enn 2 g/dl, eller en verdi som er lavere enn 8,0 g/dl (bekreftet ved gjentatt testing)	Midlertidig seponering anbefales inntil hemoglobinverdiene er normalisert.

Interaksjoner

Total daglig dose med tofacitinib bør halveres hos pasienter som får en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (f.eks. ketokonazol) og hos pasienter som får 1 eller flere legemidler samtidig som resulterer i både moderat hemming av CYP3A4 og potent hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol) (se pkt. 4.5), som følger:

- tofacitinib-dosen skal reduseres til 5 mg én gang daglig hos pasienter som får 5 mg to ganger daglig (voksne og pediatriske pasienter).
- tofacitinib-dosen skal reduseres til 5 mg to ganger daglig hos pasienter som får 10 mg to ganger daglig (voksne pasienter).

Kun hos pediatriske pasienter:

Tilgjengelige data tyder på at klinisk forbedring ble observert innen 18 uker etter behandlingsstart med tofacitinib. Fortsatt behandling bør vurderes grundig på nytt hos pasienter som ikke viser noen klinisk forbedring innen denne tidsrammen.

Doseseponering ved ankyloserende spondylitt (AS)

Tilgjengelige data tyder på at klinisk forbedring av AS ble observert innen 16 uker etter behandlingsstart med tofacitinib. Fortsatt behandling bør vurderes grundig på nytt hos pasienter som ikke viser noen klinisk forbedring innen denne tidsrammen.

Spesielle populasjonerEldre

Det kreves ingen dosejustering for pasienter som er 65 år og eldre. Det er begrensede data fra pasienter som er 75 år og eldre. Se pkt. 4.4 for bruk hos pasienter som er 65 år og eldre.

Nedsatt leverfunksjon**Tabell 6: Dosejustering ved nedsatt leverfunksjon**

Nedsatt leverfunksjon, kategori	Klassifisering	Dosejustering ved nedsatt leverfunksjon for tabletter av ulik styrke
Lett	Child Pugh A	Ingen dosejustering kreves.
Moderat	Child Pugh B	Dosen skal reduseres til 5 mg én gang daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 5 mg to ganger daglig. Dosen skal reduseres til 5 mg to ganger daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 10 mg to ganger daglig (se pkt. 5.2).
Alvorlig	Child Pugh C	Tofacitinib skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 7: Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon, kategori	Kreatinin-clearance	Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon for tabletter av ulik styrke
Lett	50 – 80 ml/min	Ingen dosejustering kreves.
Moderat	30 – 49 ml/min	Ingen dosejustering kreves.
Alvorlig (inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse)	< 30 ml/min	Dosen skal reduseres til 5 mg én gang daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 5 mg to ganger daglig. Dosen skal reduseres til 5 mg to ganger daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 10 mg to ganger daglig. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør fortsette med redusert dose også etter hemodialyse (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tofacitinib hos barn i alderen under 2 år med polyartikulær JIA og juvenil PsA har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av tofacitinib hos barn i alderen under 18 år ved andre indikasjoner (f.eks. ulcerøs kolitt) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tofacitinib tas oralt, med eller uten mat.

For pasienter med svelgevansker, kan tofacitinib-tabletter knuses og tas med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose (TB), alvorlige infeksjoner som sepsis, eller opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tofacitinib bør bare brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige hos: – pasienter som er 65 år og eldre – pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (f.eks. er eller har vært langtidsrøykere) – pasienter med risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet)
--

Bruk hos pasienter som er 65 år og eldre

På bakgrunn av økt risiko for alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt, maligniteter og dødelighet uansett årsak ved bruk av tofacitinib hos pasienter som er 65 år og eldre, bør tofacitinib kun brukes hos disse pasientene dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig (se ytterligere detaljer under i pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinasjon med andre behandlinger

Bruk av tofacitinib er ikke undersøkt og bør unngås i kombinasjon med biologiske legemidler som TNF-antagonister, interleukin (IL)-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, monoklonale antistoffer mot CD20, IL-17-antagonister, IL-12/IL-23-antagonister, anti-integriner, selektive kostimulerende modulatorer og potente immunsuppressiva som azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus pga. en mulig risiko for økt immunsuppresjon og økt infeksjonsfare.

Det var en høyere insidens av bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med tofacitinib og MTX, sammenlignet med tofacitinib som monoterapi i kliniske studier med RA.

Bruk av tofacitinib i kombinasjon med fosfodiesterase 4-hemmere er ikke undersøkt i kliniske studier med tofacitinib.

Venøs tromboembolisme

Det er observert alvorlige hendelser av venøs tromboembolisme, inkludert lungeemboli, hvorav noen med dødelig utfall, samt dyp venetrombose, hos pasienter som tar tofacitinib. I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med revmatoid artritt i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig økt risiko for venøs tromboembolisme der tofacitinib ble sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I en eksplorativ post hoc-analyse i denne studien ble det observert hyppigere forekomst av påfølgende venøs tromboembolisme hos pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, behandlet med tofacitinib, og som etter 12 måneders behandling hadde et D-dimernivå på $\geq 2 \times$ ULN versus pasienter med et D-dimernivå på $< 2 \times$ ULN. Dette var ikke tydelig hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Tolkning begrenses av det lave antallet hendelser av venøs tromboembolisme og den begrensede tilgjengeligheten av D-dimertesting (kun vurdert ved baseline, måned 12 og ved studieslutt). Hos pasienter som ikke hadde venøs tromboembolisme i løpet av studien, ble gjennomsnittlige D-dimernivåer signifikant redusert ved måned 12 i forhold til baseline på tvers av alle behandlingsgrupper. Det ble imidlertid observert D-dimernivåer på $\geq 2 \times$ ULN ved måned 12 hos cirka 30 % av pasientene uten påfølgende hendelser av venøs tromboembolisme, noe som indikerer begrenset spesifisitet av D-dimertesting i denne studien.

Tofacitinib 10 mg to ganger daglig for vedlikeholdsbehandling anbefales ikke hos pasienter med ulcerøs kolitt som har kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, MACE og malignitet med mindre det ikke er noen egnet alternativ behandling tilgjengelig (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom eller malignitet (se også pkt. 4.4 “Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE)” og “Malignitet”) bør tofacitinib bare brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige.

Hos pasienter med andre risikofaktorer for VTE enn risikofaktorer for MACE eller malignitet, bør tofacitinib brukes med forsiktighet. Andre risikofaktorer for venøs tromboembolisme enn risikofaktorer for MACE eller malignitet inkluderer tidligere venøs tromboembolisme, pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep, immobilisering, bruk av hormonelle kombinasjonsantikonseptiva eller hormonell substitusjonsbehandling, samt arvelig koagulasjonsforstyrrelse. Pasienter bør evalueres regelmessig under tofacitinib-behandlingen for å vurdere om det er endringer i risikoen for venøs tromboembolisme.

Det bør vurderes å teste D-dimernivåer etter cirka 12 måneders behandling hos RA-pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme. Hvis resultatet fra D-dimertestingen er $\geq 2 \times \text{ULN}$, skal det fastslås at kliniske fordeler oppveier risikoene før det tas en beslutning om å fortsette behandlingen med tofacitinib.

Pasienter med tegn og symptomer på venøs tromboembolisme skal undersøkes umiddelbart, og tofacitinib skal seponeres hos pasienter med mistenkt venøs tromboembolisme, uavhengig av dose eller indikasjon.

Retinal venetrombose

Retinal venetrombose (RVT) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tofacitinib (se pkt. 4.8). Pasientene bør rådes til umiddelbart å oppsøke medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer som tyder på RVT.

Alvorlige infeksjoner

Det har vært rapportert om alvorlige og noen ganger dødelige infeksjoner pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive fungale, virale eller andre opportunistiske patogener hos pasienter som får tofacitinib (se pkt. 4.8). Risiko for opportunistiske infeksjoner er høyere i asiatiske geografiske regioner (se pkt. 4.8). Pasienter med revmatoid artritt som tar kortikosteroider kan være predisponert for infeksjon.

Behandling med tofacitinib skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert lokaliserte infeksjoner.

Risiko og nytte med behandlingen bør vurderes før oppstart med tofacitinib hos pasienter:

- med tilbakevendende infeksjoner,
- som tidligere har hatt en alvorlig eller opportunistisk infeksjon,
- som har bodd i eller reist i områder med endemisk mykose,
- som har underliggende sykdommer som kan gjøre dem predisponert for infeksjon.

Pasienter bør monitoreres nøye for utvikling av tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling med tofacitinib. Behandlingen skal avbrytes dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, en opportunistisk infeksjon eller sepsis. En pasient som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med tofacitinib, bør umiddelbart gjennomgå fullstendig diagnostisk testing tilpasset pasienter med nedsatt immunforsvar. Egnert antimikrobiell behandling bør igangsettes, og pasienten bør gis tett oppfølging.

Siden det generelt er høyere insidens av infeksjoner hos eldre og hos diabetikere, bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre og pasienter med diabetes (se pkt. 4.8). Hos pasienter som er 65 år og eldre bør tofacitinib bare brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelig (se pkt. 5.1).

Infeksjonsrisikoen kan være høyere ved økende grad av lymfopeni, og det bør tas hensyn til lymfocytverdiene når man vurderer hver enkelt pasients infeksjonsrisiko. Seponerings- og overvåkingskriterier for lymfopeni er omtalt i pkt. 4.2.

Tuberkulose

Risiko og nytte av behandlingen bør vurderes før tofacitinib-behandling initieres hos pasienter:

- som har vært eksponert for TB,
- som har bodd i eller reist i områder med endemisk TB.

Pasienter bør vurderes og testes for latent eller aktiv infeksjon i henhold til gjeldende retningslinjer før og under bruk av tofacitinib.

Pasienter med latent TB, og som tester positivt, bør behandles med standard antimykobakteriell behandling før bruk av tofacitinib.

Antituberkulosebehandling bør også vurderes før bruk av tofacitinib hos pasienter som tester negativt for TB men har en sykehistorie med latent eller aktiv TB og hvor et tilstrekkelig behandlingsforløp ikke kan bekreftes, samt hos de som tester negativt men har risikofaktorer for TB-infeksjon. Det er anbefalt å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av TB ved beslutninger om eventuell oppstart av antituberkulosebehandling for individuelle pasienter. Pasientene bør overvåkes nøye for utvikling av tegn og symptomer på TB, dette gjelder også pasienter som har testet negativt for latent TB-infeksjon før oppstart av behandling.

Reaktivering av virus

Reaktivering av virus og tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster) har blitt observert hos pasienter som får tofacitinib (se pkt. 4.8).

Hos pasienter som behandles med tofacitinib ser risikoen for herpes zoster ut til å være forhøyet hos:

- japanske eller koreanske pasienter,
- pasienter med en ALC lavere enn 1000 celler/mm³ (se pkt. 4.2),
- pasienter som har hatt RA lenge og som tidligere har brukt to eller flere biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er),
- pasienter behandlet med 10 mg to ganger daglig.

Påvirkningen av tofacitinib på kronisk reaktivering av virushepatitt er ukjent. Pasienter som testet positivt for hepatitt B eller C ble ekskludert fra kliniske studier. Screening for virushepatitt bør utføres i samsvar med kliniske retningslinjer før oppstart av behandling med tofacitinib.

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) er observert hos pasienter som tar tofacitinib.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av hjerteinfarkt med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1). Pasienter som er 65 år og eldre, som er eller har vært langtidsrykere, og pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre kardiovaskulære risikofaktorer bør kun bruke tofacitinib hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 5.1).

Maligniteter og lymfoproliferativ sykdom

Tofacitinib kan påvirke pasientens forsvar mot maligniteter.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av maligniteter, spesielt NMSC, lungekreft og lymfom, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det er også observert NMSC, lungekreft og lymfom hos pasienter behandlet med tofacitinib i andre kliniske studier og etter markedsføring.

Det er observert andre maligniteter hos pasienter behandlet med tofacitinib i kliniske studier og etter markedsføring. Dette inkluderte, men er ikke begrenset til brystkreft, melanom, prostatakreft og pankreaskreft.

Hos pasienter som er 65 år og eldre, som er eller har vært langtidsrøykere, og pasienter med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet bortsett fra vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft), bør tofacitinib kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig (se pkt. 5.1). Regelmessige hudundersøkelser anbefales for alle pasienter, og spesielt for de som har en økt risiko for hudkreft (se tabell 8 under pkt. 4.8).

Interstitiell lungesykdom

Det er også anbefalt å utvise forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt kronisk lungesykdom, da disse pasientene kan være mer utsatt for infeksjoner. Tilfeller av interstitiell lungesykdom (der enkelte hadde dødelig utfall) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med tofacitinib i kliniske RA-studier og etter markedsføring, men det er ikke kjent hvilken rolle hemmingen av januskinase (JAK) har spilt i disse tilfellene. Det er kjent at RA-pasienter med asiatisk avstamning har høyere risiko for interstitiell lungesykdom. Forsiktighet bør derfor utvises ved behandling av disse pasientene.

Gastrointestinale perforasjoner

Tilfeller av gastrointestinal perforasjon har blitt rapportert i kliniske studier, selv om betydningen av JAK-hemming i disse tilfellene ikke er kjent. Forsiktighet bør utvises ved bruk av tofacitinib hos pasienter som kan ha økt risiko for gastrointestinal perforasjon (f.eks. pasienter som tidligere har hatt divertikulitt, pasienter som også bruker kortikosteroider og/eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler). Pasienter som får nye tegn og symptomer i abdomen bør undersøkes umiddelbart for tidlig identifikasjon av gastrointestinal perforasjon.

Frakturer

Frakturer har blitt observert hos pasienter behandlet med tofacitinib.

Tofacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for frakturer, som eldre, kvinner og pasienter som bruker kortikosteroider, uavhengig av indikasjon og dosering.

Leverenzymmer

Behandling med tofacitinib ble forbundet med en økt forekomst av forhøyede verdier av leverenzym hos enkelte pasienter (se pkt. 4.8 leverenzymtester). Forsiktighet bør utvises når det vurderes oppstart med tofacitinib-behandling hos pasienter med forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT), særlig dersom man initierer behandlingen i kombinasjon med legemidler med hepatotoksisk potensiale, som MTX. Etter oppstart er det anbefalt å foreta rutinemessig overvåking av levertester og umiddelbart undersøke årsakene til eventuelle forhøyede verdier av leverenzymmer, for å identifisere mulige tilfeller av legemiddelindusert leverskade. Hvis det er mistanke om legemiddelindusert leverskade, bør behandling med tofacitinib avbrytes frem til denne diagnosen er ekskludert.

Overfølsomhet

Tilfeller av overfølsomhet ved bruk av tofacitinib har blitt rapportert etter markedsføring. Det er sett alvorlige allergiske reaksjoner inkludert angioødem og urtikaria. Hvis det oppstår alvorlig allergi eller en anafylaktisk reaksjon, skal behandling med tofacitinib avsluttes umiddelbart.

Laboratorieparametre

Lymfocytter

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økt forekomst av lymfopeni sammenlignet med placebo. Lymfocytverdier lavere enn 750 celler/mm³ ble forbundet med en økt forekomst av alvorlige infeksjoner. Det anbefales ikke å initiere eller fortsette tofacitinib-behandling hos pasienter som har en bekreftet lymfocytverdi på lavere enn 750 celler/mm³. Lymfocytter bør overvåkes ved baseline og hver 3. måned etterpå. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på lymfocytverdier.

Nøytrofile

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økt forekomst av nøytropeni (færre enn 2000 celler/mm³) sammenlignet med placebo. Det er ikke anbefalt å initiere tofacitinib-behandling hos voksne pasienter med ANC lavere enn 1000 celler/mm³ og hos pediatriske pasienter med ANC lavere enn 1200 celler/mm³. ANC bør overvåkes ved baseline og etter 4 til 8 uker med behandling, og deretter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på ANC.

Hemoglobin

Behandling med tofacitinib har blitt forbundet med reduksjon i hemoglobinnivå. Det er ikke anbefalt å initiere tofacitinib-behandling hos voksne pasienter med en hemoglobinverdi på mindre enn 9 g/dl og hos pediatriske pasienter med en hemoglobinverdi på mindre enn 10 g/dl. Hemoglobin bør overvåkes ved baseline og etter 4 til 8 uker med behandling, og deretter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på hemoglobinnivå.

Lipidovervåking

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økninger i lipidparametre som totalkolesterol, LDL-kolesterol (lipoproteiner med lav tetthet) og HDL-kolesterol (lipoproteiner med høy tetthet). Maksimal effekt ble generelt observert innen 6 uker. Måling av lipidparametre bør utføres 8 uker etter initiering av tofacitinib-behandling. Pasienter bør behandles i tråd med kliniske retningslinjer for behandling av hyperlipidemi. Økninger i totalkolesterol og LDL-kolesterol forbundet med tofacitinib, kan ved statinbehandling reduseres til nivåene pasienten hadde før tofacitinib-behandlingen ble initiert.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling mot diabetes

Det har vært rapportert om hypoglykemi etter oppstart av tofacitinib hos pasienter som får legemidler mot diabetes. Dosejustering av antidiabetika kan være nødvendig hvis det oppstår hypoglykemi.

Vaksinasjoner

Før oppstart med tofacitinib anbefales det at alle pasienter, spesielt pasienter med pJIA og jPsA, tar alle vaksiner som er anbefalt i gjeldende vaksinasjonsprogram. Det er ikke anbefalt å gi levende vaksiner samtidig med tofacitinib. Pasientens pre-eksisterende immunsuppresjon bør tas med i betraktningen når det besluttes om levende vaksiner skal benyttes før oppstart med tofacitinib.

Profylaktisk zoster-vaksinering bør vurderes i henhold til gjeldende vaksinasjonsprogram. Spesiell oppmerksomhet bør gis til pasienter som har hatt RA over lengre tid og som tidligere har brukt to eller flere biologiske DMARD-er. Dersom levende zoster-vaksine administreres, bør den kun administreres til pasienter som tidligere har hatt vannkopper, eller pasienter som er seropositive for varicella zoster-virus (VZV). Dersom det er usikkert om pasienten har hatt vannkopper anbefales det å teste for antistoffer mot VZV.

Vaksinasjon med levende vaksiner bør skje minst 2 uker før, men helst 4 uker før, oppstart med tofacitinib, eller i samsvar med gjeldende vaksinasjonsprogram når det gjelder immunmodulerende legemidler. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende sekundær overføring av infeksjon fra levende vaksiner til pasienter som får tofacitinib.

Innhold av hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

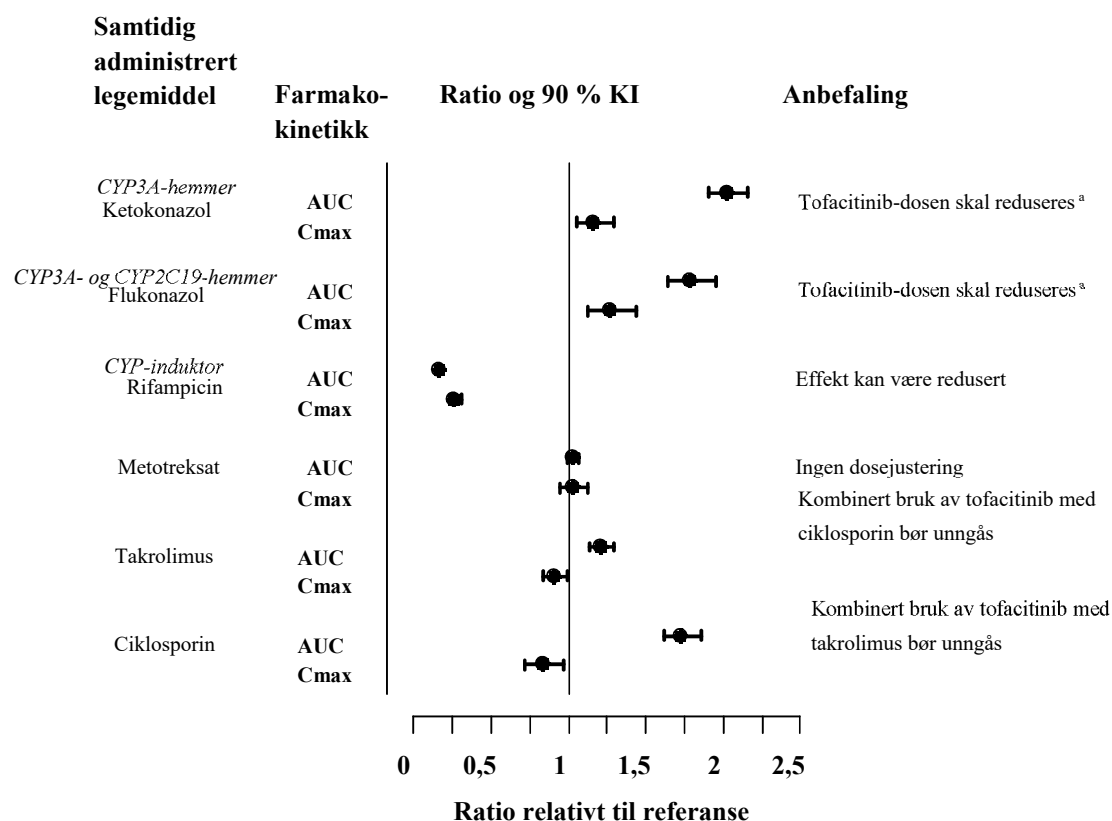
Andre legemidlers potensiale for påvirkning av farmakokinetikken (PK) til tofacitinib

Siden tofacitinib metaboliseres av CYP3A4, er en interaksjon med legemidler som hemmer eller inducerer CYP3A4 sannsynlig. Tofacitinib-eksponering økes ved samtidig administrering med potente hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol) eller når samtidig administrering av ett eller flere legemidler fører til både moderat hemming av CYP3A4 og kraftig hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol) (se pkt. 4.2).

Tofacitinib-eksponering reduseres ved samtidig administrering med potente CYP-induktorer (f.eks. rifampicin). Det er ikke sannsynlig at hemmere av kun CYP2C19 eller P-glykoprotein vil endre farmakokinetikken til tofacitinib signifikant.

Samtidig administrering med ketokonazol (sterk CYP3A4-hemmer), flukonazol (moderat CYP3A4-hemmer og potent CYP2C19-hemmer), takrolimus (mild CYP3A4-hemmer) og ciklosporin (moderat CYP3A4-hemmer) økte AUC for tofacitinib, mens rifampicin (potent CYP-induktor) reduserte AUC for tofacitinib. Samtidig administrering av tofacitinib med potente CYP-induktorer (f.eks. rifampicin) kan føre til tap av eller redusert klinisk respons (se Figur 1). Samtidig administrering av potente induktorer av CYP3A4 med tofacitinib anbefales ikke. Samtidig administrering med ketokonazol og flukonazol økte tofacitinib C_{max} , mens takrolimus, ciklosporin og rifampicin reduserte tofacitinib C_{max} . Samtidig administrering med MTX 15–25 mg én gang per uke hadde ingen effekt på farmakokinetikken til tofacitinib hos RA-pasienter (se Figur 1).

Figur 1. Andre legemidlers påvirkning på farmakokinetikken til tofacitinib



Merk: Referansegruppe er administrering av kun tofacitinib.

^a Tofacitinib-dosen skal reduseres til 5 mg to ganger daglig hos pasienter som får 10 mg to ganger daglig.
Tofacitinib-dosen skal reduseres til 5 mg én gang daglig hos pasienter som får 5 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).

Tofacitinibs potensiale til å påvirke andre legemidlers farmakokinetikk

Samtidig administrering av tofacitinib hadde ingen effekt på farmakokinetikken til orale prevensjonsmidler, levonorgestrel og etinyløstradiol, hos friske frivillige kvinner.

Hos RA-pasienter førte samtidig administrering av tofacitinib med MTX 15–25 mg én gang per uke til en reduksjon av AUC og C_{max} for MTX med hhv. 10 % og 13 %. Omfanget av reduksjonen i MTX-eksponering gir ikke grunnlag for endringer i den individualiserte doseringen av MTX.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte studier vedrørende bruk av tofacitinib hos gravide kvinner. Tofacitinib er vist å ha teratogen effekt hos rotter og kaniner, i tillegg til å påvirke fødsel og peri/postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er bruk av tofacitinib kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder/bruk av prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med tofacitinib og i minst 4 uker etter den siste dosen.

Amming

Det er ukjent om tofacitinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Tofacitinib ble utskilt i melken hos lakterende rotter (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er bruk av tofacitinib kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Formelle studier av potensiell effekt på human fertilitet er ikke utført. Tofacitinib hemmet fertiliteten til hunnrotter, men ikke hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tofacitinib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Revmatoid artritt

De vanligste alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4). I langtidssikkerhetspopulasjonen for alle eksponeringsnivåer var de vanligste alvorlige infeksjonene som er rapportert med tofacitinib pneumoni (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinveisinfeksjon (0,4 %), cellulitt (0,4 %), divertikulitt (0,3 %) og appendisitt (0,2 %). Blant de opportunistiske infeksjonene ble det rapportert om TB og andre mykobakterielle infeksjoner, cryptococcus, histoplasmose, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus-infeksjon, BK-virusinfeksjoner, samt listeriose, ved bruk av tofacitinib. Enkelte pasienter har hatt disseminert sykdom og ikke lokalisert sykdom. Andre alvorlige infeksjoner som ikke ble rapportert i kliniske studier kan også forekomme (f.eks. koksidioidmykose).

De hyppigst rapporterte bivirkningene i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte kliniske studiene var hodepine (3,9 %), øvre luftveisinfeksjoner (3,8 %), virusinfeksjon i øvre luftveier (3,3 %), diaré (2,9 %), kvalme (2,7 %) og hypertensjon (2,2 %).

Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen pga. bivirkninger i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte studiene var 3,8 % for pasienter som fikk tofacitinib. De vanligste infeksjonene som førte til avslutning av behandling i løpet av de første 3 månedene i kontrollerte kliniske studier var herpes zoster (0,19 %) og pneumoni (0,15 %).

Psoriasisartritt

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med aktiv PsA, og som ble behandlet med tofacitinib, var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert hos RA-pasienter behandlet med tofacitinib.

Ankyloserende spondylitt

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med aktiv AS som ble behandlet med tofacitinib, var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert hos RA-pasienter behandlet med tofacitinib.

Ulcerøs kolitt

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig i induksjonsstudiene var hodepine, nasofaryngitt, kvalme og artralgi.

I induksjons- og vedlikeholdsstudiene, i både tofacitinib og placebobehandlingsgruppene, var de vanligste kategoriene av alvorlige bivirkninger gastrointestinale sykdommer og infeksjoner, og de vanligste alvorlige bivirkningene var forverring av ulcerøs kolitt.

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt, og som ble behandlet med tofacitinib, var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen for tofacitinib i RA-indikasjonen.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor, er hentet fra kliniske studier av RA-, PsA-, AS- og ulcerøs kolitt-pasienter og er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 8: Bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Svært sjeldne $< 1/10\ 000$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni Influenza Herpes zoster Urinveisinfeksjon Sinusitt Bronkitt Nasofaryngitt Faryngitt	Tuberkulose Divertikulitt Pyelonefritt Cellulitt Herpes simplex Viral gastroenteritt Virusinfeksjon	Sepsis Urosepsis Disseminert TB Bakteriemi Pneumoni med <i>pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokk-pneumoni Bakteriell pneumoni Cytomegalovirusinfeksjon Bakteriell artritt	Tuberkulose i sentralnervesystemet Kryptokokk-meningitt Nekrotiserende fasciitt Encefalitt Stafylokokk-bakteriemi Infeksjon med <i>mycobacterium avium</i> -komplekset Atypisk mykobakterieinfeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Lungekreft Ikke-melanom hudkreft	Lymfom		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni Anemi	Leukopeni Nøytropeni			
Forstyrrelser i immunsystemet					Overfølsomhet* Angioødem* Urtikaria*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi			
Hjertesykdommer		Hjerteinfarkt			
Karsykdommer	Hypertensjon	Venøs tromboembolisme**			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspné Tette bihuler			

Organklassesystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter Oppkast Diaré Kvalme Gastritt Dyspepsi				
Sykdommer i lever og galleveier		Leversteatose Økt leverenzym Økte transaminaser Økt gamma-glutamyltransferase	Unormal leverfunksjonstest		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Akne	Erytem Pruritus			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Hevelser i ledd Tendinit	Smerter i muskler og skjelett		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Feber Fatigue			
Undersøkelser	Økt kreatin-fosfokinase i blodet	Økt kreatinin i blodet Økt kolesterol i blodet Økt LDL Vektøkning			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Senestrekk Muskelstrekk			

*spontanrapporterte data

**Venøs tromboembolisme inkluderer lungeemboli, dyp venetrombose og retinal venetrombose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Venøs tromboembolisme

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362), randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning som inkluderte pasienter med revmatoid artritt som var 50 år og eldre, og som hadde minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble venøs tromboembolisme observert med økt og doseavhengig forekomst hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). De fleste av disse hendelsene var alvorlige, og noen hadde dødelig utfall. Insidensratene (95 % KI) for lungeemboli for 5 mg tofacitinib to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) og 0,06 (0,01–0,17) pasienter med hendelser per 100 pasientår. Sammenlignet med TNF-hemmere var hasardratio (HR) for lungeemboli henholdsvis 2,93 (0,79–10,83) og 8,26 (2,49, 27,43) for tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig (se pkt. 5.1). Hos pasienter behandlet med tofacitinib der lungeemboli ble observert, hadde de fleste (97 %) risikofaktorer for VTE.

Ankyloserende spondylitt

I de kombinerte fase 2 og fase 3 randomiserte kontrollerte kliniske studiene forekom ingen tilfeller av VTE hos 420 pasienter (233 pasientår med observasjon) som fikk tofacitinib i opptil 48 uker.

Ulcerøs kolitt

I den pågående forlengelsesstudien for ulcerøs kolitt er det observert tilfeller av lungeemboli og dyp venetrombose hos pasienter som får tofacitinib 10 mg to ganger daglig og har underliggende risikofaktor(er) for venøs tromboembolisme.

Alle infeksjoner

Revmatoid artritt

I kontrollerte kliniske fase 3-studier var infeksjonsratene i måned 0–3 i gruppene som fikk tofacitinib som monoterapi, enten 5 mg to ganger daglig (totalt 616 pasienter) eller 10 mg to ganger daglig (totalt 642 pasienter), på hhv. 16,2 % (100 pasienter) og 17,9 % (115 pasienter) sammenlignet med 18,9 % (23 pasienter) i placebogruppen (totalt 122 pasienter). I kontrollerte kliniske fase 3-studier med DMARD-er som bakgrunnsbehandling var infeksjonsratene i måned 0–3 i tofacitinib-pluss-DMARD-gruppene som fikk 5 mg to ganger daglig (totalt 973 pasienter) og 10 mg to ganger daglig (totalt 969 pasienter), på hhv. 21,3 % (207 pasienter) og 21,8 % (211 pasienter) sammenlignet med 18,4 % (103 pasienter) i gruppen som fikk placebo pluss DMARD (totalt 559 pasienter).

De hyppigst rapporterte infeksjonene var øvre luftveisinfeksjoner og nasofaryngitt (hhv. 3,7 % og 3,2 %).

Total insidensrate for infeksjoner med tofacitinib i langtidssikkerhetspopulasjonen ved alle eksponeringsnivåer, totalt 4867 pasienter, var 46,1 pasienter med hendelser per 100 pasientår (43,8 og 47,2 pasienter med hendelser for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig). Når det gjaldt pasienter på monoterapi (totalt 1750), var antallet 48,9 og 41,9 pasienter med hendelser per 100 pasientår for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig. Når det gjaldt pasienter som fikk bakgrunnsbehandling med DMARD-er (totalt 3117), var antallet 41,0 og 50,3 pasienter med hendelser per 100 pasientår for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

Ankyloserende spondylitt

Under den placebokontrollerte perioden på opptil 16 uker av de kombinerte fase 2 og fase 3 kliniske studiene, var hyppigheten av infeksjoner i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig (185 pasienter) 27,6 %, og hyppigheten i placebogruppen (187 pasienter) var 23,0 %. I de kombinerte fase 2 og fase 3 kliniske studiene var hyppigheten av infeksjoner 35,1 % hos 316 pasienter som ble behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig i opptil 48 uker.

Ulcerøs kolitt

I de randomiserte 8-ukers fase 2/3 induksjonsstudiene var andelen av pasienter med infeksjoner 21,1 % (198 pasienter) i gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig, sammenlignet med 15,2 % (43 pasienter) i placebogruppen. I den randomiserte fase 3 vedlikeholdsstudien som gikk over 52 uker var andelen av pasienter med infeksjoner 35,9 % (71 pasienter) i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig og 39,8 % (78 pasienter) i gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig, sammenlignet med 24,2 % (48 pasienter) i placebogruppen.

I hele behandlingsforløpet med tofacitinib var de hyppigst rapporterte infeksjonene nasofaryngitt, som oppstod hos 18,2 % av pasientene (211 pasienter).

I hele behandlingsforløpet med tofacitinib var total insidensrate for infeksjoner 60,3 hendelser per 100 pasientår (omfattet 49,4 % av pasientene; totalt 572 pasienter).

Alvorlige infeksjoner

Revmatoid artritt

I de kontrollerte kliniske studiene som varte i 6 måneder og 24 måneder, var forekomsten av alvorlige infeksjoner i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig som monoterapi, på 1,7 pasienter med hendelser per 100 pasientår. I gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig som monoterapi, var forekomsten på 1,6 pasienter med hendelser per 100 pasientår, i placebogruppen var forekomsten på 0 hendelser per 100 pasientår, og i MTX-gruppen var forekomsten på 1,9 pasienter med hendelser per 100 pasientår.

I studier som varte i 6, 12 eller 24 måneder, var forekomsten av alvorlige infeksjoner i gruppene som fikk hhv. 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig pluss DMARD, på hhv. 3,6 og 3,4 pasienter med hendelser per 100 pasientår. Gruppen som fikk placebo pluss DMARD hadde 1,7 pasienter med hendelser per 100 pasientår.

I langtidssikkerhetspopulasjonen ved alle eksponeringsnivåer var total forekomst av alvorlige infeksjoner på 2,4 og 3,0 pasienter med hendelser per 100 pasientår for tofacitinib-gruppene som fikk hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig. De vanligste alvorlige infeksjonene omfattet pneumoni, herpes zoster, urinveisinfeksjon, cellulitt, gastroenteritt og divertikulitt. Det har vært rapportert tilfeller med opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig økning i alvorlige infeksjoner med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.4).

Insidensratene (95 % KI) for alvorlige infeksjoner for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23) og 2,44 (2,02, 2,92) pasienter med hendelser per 100 pasientår. Sammenlignet med TNF-hemmere var hasardratioen (HR) for alvorlige infeksjoner henholdsvis 1,17 (0,92, 1,50) og 1,48 (1,17, 1,87) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig og tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Ankyloserende spondylitt

I de kombinerte fase 2 og fase 3 kliniske studiene var det 1 alvorlig infeksjon (aseptisk meningitt) blant de 316 pasientene som ble behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig i opptil 48 uker, noe som gir en rate på 0,43 pasienter per 100 pasientår.

Ulcerøs kolitt

I kliniske studier av ulcerøs kolitt var insidensrater og typer av alvorlige infeksjoner generelt i samsvar med det som ble rapportert i kliniske studier av RA med grupper som fikk tofacitinib som monoterapi.

Alvorlige infeksjoner hos eldre

Blant de 4271 pasientene som deltok i RA-studiene I–VI (se pkt. 5.1), var totalt 608 RA-pasienter 65 år eller eldre, inkludert 85 pasienter som var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige infeksjoner blant tofacitinib-behandlede pasienter som var 65 år eller eldre, var høyere enn hos pasienter som var under 65 år (hhv. 4,8 per 100 pasientår versus 2,4 per 100 pasientår).

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en økning i alvorlige infeksjoner hos pasienter som var 65 år og eldre for tofacitinib 10 mg to ganger daglig sammenlignet med TNF-hemmere og med tofacitinib 5 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

Insidensratene (95 % KI) for alvorlige infeksjoner hos pasienter \geq 65 år var 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) og 3,73 (2,81; 4,85) pasienter med hendelser per 100 pasientår for henholdsvis tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere.

Sammenlignet med TNF-hemmere var hasardratio (HR) for alvorlige infeksjoner hos pasienter som var \geq 65 år henholdsvis 1,08 (0,74; 1,58) og 1,55 (1,10; 2,19) for tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Alvorlige infeksjoner fra en ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter godkjenning

En ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter godkjenning evaluerte tofacitinib hos RA-pasienter utfra et register (US Corrona). Data fra studien viste en numerisk høyere forekomst av alvorlig infeksjon for 11 mg depottabletter én gang daglig enn for 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig. Unyanserte insidensrater (95 % KI) (dvs. ikke kjønns- eller aldersjustert) fra tilgjengelige data for hver formulering var ved 12 måneder etter behandlingsstart henholdsvis 3,45 (1,93; 5,69) og 2,78 (1,74; 4,21) og ved 36 måneder etter behandlingsstart henholdsvis 4,71 (3,08; 6,91) og 2,79 (2,01; 3,77) for pasienter med hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk 11 mg depottabletter én gang daglig og gruppen som fikk 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig. Ikke-justert hazardratio var 1,30 (95 % KI: 0,67; 2,50) etter 12 måneder og 1,93 (95 % KI: 1,15; 3,24) etter 36 måneder for 11 mg depottabletter én gang daglig sammenlignet med 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig. Dataene er basert på et lite antall pasienter med hendelser observert med relativt store konfidensintervaller og begrenset oppfølgingstid.

Reaktivering av virus

Følgende pasienter kan ha en økt risiko for herpes zoster: Japanske eller koreanske pasienter behandlet med tofacitinib, pasienter som hadde hatt RA over lengre tid og som tidligere hadde brukt to eller flere biologiske DMARD-er, pasienter med ALC lavere enn 1000 celler/mm³, og pasienter behandlet med 10 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en økning i herpes zoster-hendelser hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere. Insidensratene (95 % KI) for herpes zoster for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) og 1,18 (0,90, 1,52) pasienter med hendelser per 100 pasientår.

Laboratorietester

Lymfocytter

I de kontrollerte kliniske RA-studiene forekom det, kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig, bekreftede reduksjoner i ALC til under 500 celler/mm³ hos 0,3 % av pasientene og bekreftede reduksjoner i ALC til mellom 500 og 750 celler/mm³ hos 1,9 % av pasientene.

I langtidssikkerhetspopulasjonen i RA-studiene forekom det, kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig, bekreftede reduksjoner i ALC til under 500 celler/mm³ hos 1,3 % av pasientene og bekreftede reduksjoner i ALC til mellom 500 og 750 celler/mm³ hos 8,4 % av pasientene.

Bekreftet ALC på mindre enn 750 celler/mm³ var forbundet med økt forekomst av alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Endringene i ALC som ble observert i kliniske studier av tofacitinib ved ulcerøs kolitt tilsvarte endringene som ble observert i kliniske studier av RA.

Nøytrofile

I de kontrollerte kliniske RA-studiene forekom bekreftede reduksjoner i ANC til under 1000 celler/mm³ hos 0,08 % kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig. Det ble ikke observert bekreftede reduksjoner i ANC til under 500 celler/mm³ i noen av behandlingsgruppene. Det var ikke noen klar sammenheng mellom nøytropeni og forekomst av alvorlige infeksjoner.

I langtidssikkerhetspopulasjonen i RA-studiene var mønsteret og forekomsten av bekreftede reduksjoner i ANC i samsvar med det som ble observert i de kontrollerte kliniske studiene (se pkt. 4.4).

Endringene i ANC som ble observert i kliniske studier av tofacitinib ved ulcerøs kolitt tilsvarte endringene som ble observert i kliniske studier av RA.

Blodplater

Pasienter i de fase 3 kontrollerte kliniske studiene (RA, PsA, AS, UC) måtte ha et blodplattetall på $\geq 100\ 000$ celler/mm³ for å bli inkludert i studien, og det er derfor ingen tilgjengelig informasjon om pasienter som hadde et blodplattetall på $< 100\ 000$ celler/mm³ før behandlingsstart med tofacitinib.

Leverenzymtester

Bekreftede økninger i leverenzymmer på mer enn 3 ganger den øvre normalgrensen ($3 \times \text{ULN}$ [Upper Limit of Normal]) ble observert som mindre vanlig hos RA-pasienter. Hos slike pasienter som opplevde økning i leverenzymmer, førte endring i behandlingsregime, f.eks. redusert dose av samtidig administrert DMARD, avbrudd i behandling med tofacitinib eller reduksjon av tofacitinib-dosen, til en reduksjon eller normalisering av leverenzymmer.

I den kontrollerte delen (0–3 måneder) av fase 3 i RA-studien med monoterapi (studie I, se pkt. 5.1) ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I denne studien ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I fase 3 i RA-studien med monoterapi (0–24 måneder) (studie VI, se pkt. 5.1) ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 7,1 %, 3,0 % og 3,0 % av pasientene som fikk hhv. MTX, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I denne studien ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 3,3 %, 1,6 % og 1,5 % av pasientene som fikk hhv. MTX, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I den kontrollerte delen (0–3 måneder) av fase 3 i RA-studiene med DMARD-er som bakgrunnsbehandling (studie II–V, se pkt. 5.1), ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 0,9 %, 1,24 % og 1,14 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I disse studiene ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 0,72 %, 0,5 % og 0,31 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I de langvarige RA-forlengelsesstudiene med monoterapi, ble det observert ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % og 1,4 % av pasientene som fikk henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib to ganger daglig. ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ ble observert hos $< 1,0$ % både i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig og i gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

I de langvarige RA-forlengelsesstudiene med DMARD-er som bakgrunnsbehandling, ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,8 % og 1,6 % av pasientene som fikk henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib to ganger daglig. ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ ble observert hos $< 1,0$ % både i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig og i gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble ALAT-økninger større enn eller lik $3 \times \text{ULN}$ observert hos henholdsvis 6,01 %, 6,54 % og 3,77 % av pasientene som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere. ASAT-økninger større enn eller lik $3 \times \text{ULN}$ ble observert hos henholdsvis 3,21 %, 4,57 % og 2,38 % av pasientene som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere.

Endringene i leverenzymmer som ble observert i kliniske studier av tofacitinib ved ulcerøs kolitt tilsvarte endringene som ble observert i kliniske studier av RA.

Lipider

Økninger i lipidparametre (totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider) ble først evaluert 1 måned etter oppstart med tofacitinib i de kontrollerte dobbeltblinde kliniske RA-studiene. Økninger ble observert på dette tidspunktet og holdt seg deretter stabile.

Endringer i lipidparametre fra baseline til avslutningen av studien (6–24 måneder) i de kontrollerte kliniske RA-studiene er oppsummert nedenfor:

- Gjennomsnittlig LDL-kolesterol økte ved Måned 12 med 15 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 20 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig, og det økte ved Måned 24 med 16 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 19 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig.
- Gjennomsnittlig HDL-kolesterol økte ved Måned 12 med 17 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 18 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig, og det økte ved Måned 24 med 19 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 20 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig.

Ved avslutning av tofacitinib-behandlingen gikk lipidnivåene tilbake til baseline.

Gjennomsnittlig LDL-kolesterol/HDL-kolesterol-ratio og apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-ratio var hovedsakelig uendret hos pasienter som ble behandlet med tofacitinib.

I en kontrollert klinisk RA-studie ble økninger i LDL-kolesterol og ApoB behandlet med statiner, og nivåene av LDL-kolesterol og ApoB ble redusert til nivåene slik de var før man startet behandling med tofacitinib.

I langtidssikkerhetspopulasjonen på RA var økninger i lipidparametre i samsvar med det som ble observert i de kontrollerte kliniske studiene.

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, er endringer i lipidparametre fra baseline til 24 måneder oppsummert nedenfor:

- Gjennomsnittlig LDL-kolesterol økte med henholdsvis 13,80 %, 17,04 % og 5,50 % hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmer ved måned 12. Ved måned 24 var økningen henholdsvis 12,71 %, 18,14 % og 3,64 %.
- Gjennomsnittlig HDL-kolesterol økte med henholdsvis 11,71 %, 13,63 % og 2,82 % hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmer ved måned 12. Ved måned 24 var økningen henholdsvis 11,58 %, 13,54 % og 1,42 %.

Endringer i lipider som ble observert i kliniske studier av tofacitinib ved ulcerøs kolitt tilsvarte endringene som ble observert i kliniske studier av RA.

Hjerteinfarkt

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var insidensratene (95 % KI) for ikke-dødelig hjerteinfarkt for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) og 0,16 (0,07-0,31) for pasienter med hendelser per 100 pasientår. Det ble rapportert få dødelige hjerteinfarkt, med like frekvenser hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.4 og 5.1). Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år.

Maligniteter unntatt NMSC

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var insidensratene (95 % KI) for lungekreft for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18-0,51) og 0,13 (0,05-0,26) pasienter med hendelser per 100 pasientår (se pkt. 4.4 og 5.1). Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år.

Insidensratene (95 % KI) for lymfom ved tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) og 0,02 (0,00-0,10) pasienter med hendelser per 100 pasientår (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil PsA

Bivirkningene hos JIA-pasienter i det kliniske utviklingsprogrammet var samsvarende i type og frekvens med de som ble sett hos voksne RA-pasienter, med unntak av noen infeksjoner (influenza, faryngitt, sinusitt, virusinfeksjon) og gastrointestinale eller generelle lidelser (abdominale smerter, kvalme, oppkast, feber, hodepine, hoste), som var mer vanlige i den pediatrike JIA-populasjonen. MTX var den hyppigst samtidig brukte csDMARD (på dag 1 fikk 156 av 157 pasienter på csDMARD-er MTX). Det er utilstrekkelige data om sikkerhetsprofilen til tofacitinib brukt samtidig med andre csDMARD-er.

Infeksjoner

I den dobbeltblindede delen av den sentrale fase 3-studien (studien JIA-I) var infeksjon den hyppigst rapporterte bivirkningen (44,3 %). Infeksjonene var generelt milde til moderate i alvorlighetsgrad.

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen fikk 7 pasienter alvorlige infeksjoner under behandling med tofacitinib i rapporteringsperioden (opptil 28 dager etter den siste dosen med studielegemiddel), som representerer en forekomst på 1,92 pasienter med hendelser per 100 pasientår: pneumoni, epiduralt empyem (med sinusitt og subperiosteal abscess), pilonidal cyste, appendisitt, escherichia pyelonefritt, abscess i ekstremitet og urinveisinfeksjon.

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen fikk 3 pasienter ikke-alvorlige hendelser av herpes zoster i rapporteringsperioden, som representerer en forekomst på 0,82 pasienter med hendelser per 100 pasientår. Ytterligere én (1) pasient fikk en hendelse med alvorlig herpes zoster utenfor rapporteringsperioden.

Leverhendelser

Pasienter i den sentrale JIA-studien måtte ha ASAT- og ALAT-nivåer mindre enn 1,5 ganger den øvre normalgrensen for å være kvalifisert for registrering. I den integrerte sikkerhetspopulasjonen var det 2 pasienter med ALAT-økninger på ≥ 3 ganger den øvre normalgrensen ved to påfølgende kontroller. Ingen av hendelsene oppfylte kriteriene i Hys lov. Begge pasientene fikk MTX som bakgrunnsbehandling, og begge hendelsene ble løst etter seponering av MTX og permanent seponering av tofacitinib.

Laboratorietester

Endringer i laboratorietester hos JIA-pasienter i det kliniske utviklingsprogrammet var i samsvar med de som ble sett hos voksne RA-pasienter. Pasienter i den sentrale JIA-studien måtte ha et blodplatetall på $\geq 100\ 000$ celler/mm³ for å være kvalifisert for registrering, derfor er det ingen tilgjengelig informasjon for JIA-pasienter med blodplatetall på $< 100\ 000$ celler/mm³ for behandlingsstart med tofacitinib.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdoser er det anbefalt at pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdose med tofacitinib. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

Farmakokinetikkdata fra en enkeltdose på opptil og inkludert 100 mg hos friske frivillige, indikerer at mer enn 95 % av den administrerte dosen forventes å være eliminert innen 24 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler;
ATC-kode: L04AA29

Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av JAK-familien. I enzymanalyser hemmer tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2. Til sammenligning har tofacitinib en høy grad av selektivitet for andre kinaser i det humane genomet. I humane celler har tofacitinib en preferanse for å hemme signalering med heterodimeriske cytokinreseptorer som knytter seg til JAK3 og/eller JAK1 med funksjonell selektivitet over cytokinreseptorer som signalerer via JAK2-par. Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.

Farmakodynamiske effekter

Hos RA-pasienter ble tofacitinib-behandling på opptil 6 måneder forbundet med doseavhengige reduksjoner av sirkulerende CD16/56+ naturlige dreperceller (NK-celler), med estimerte maksimale reduksjoner ca. 8–10 uker etter oppstart av behandling. Disse endringene ble som regel normalisert innen 2–6 uker etter avslutning av behandling. Behandling med tofacitinib ble forbundet med doseavhengig økning i antall B-celler. Endringer i antall sirkulerende T-lymfocytter og T-lymfocytgrupper (CD3+, CD4+ og CD8+) var små og ikke konsekvente.

Etter langvarig tofacitinib-behandling (median behandlingstid på cirka 5 år) viste verdier for CD4+ og CD8+ mediane reduksjoner på hhv. 28 % og 27 % fra baseline. Som kontrast til den observerte reduksjonen etter kortvarig dosering, viste verdier for CD16/56+ naturlige dreperceller en median økning på 73 % fra baseline. Antall CD19+ B-celler viste ingen ytterligere økninger etter langvarig tofacitinib-behandling. Alle disse endringene i lymfocytgrupper gikk tilbake mot baseline etter midlertidig seponering av behandling. Det var ingen evidens på en sammenheng mellom alvorlige eller opportunistiske infeksjoner eller herpes zoster og lymfocytgrupperverdier (se pkt. 4.2 for overvåking av absolutte lymfocytverdier).

Endringer i totale serumnivåer for IgG, IgM og IgA i løpet av 6 måneders dosering av tofacitinib til RA-pasienter var små, ikke doseavhengige og lignet på de som ble observert for placebo, noe som indikerte en mangel på systemisk humoral suppressjon.

Når RA-pasienter fikk behandling med tofacitinib, ble det observert hurtig reduksjon i C-reaktivt protein (CRP) i serum, og denne vedvarte under doseringen. CRP-endringer som ble observert med tofacitinib-behandling reverseres ikke fullstendig innen 2 uker etter avslutning av behandling, noe som indikerer en lengre varighet av farmakodynamisk aktivitet sammenlignet med halveringstiden.

Vaksinestudier

I en kontrollert klinisk studie med RA-pasienter som startet opp med tofacitinib 10 mg to ganger daglig eller placebo, var antallet personer som responderte på influensavaksine nesten lik i begge gruppene: tofacitinib (57 %) og placebo (62 %). For pneumokokkpolysakkaridvaksinen var antallet personer som responderte som følger: 32 % for pasientene som fikk både tofacitinib og MTX, 62 % for tofacitinib-monoterapi, 62 % for MTX-monoterapi og 77 % for placebo. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent, men lignende resultater fremkom i en separat vaksinasjonsstudie om influensa- og pneumokokkpolysakkaridvaksiner hos pasienter som fikk langvarig behandling med tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Det ble utført en kontrollert studie hos RA-pasienter som fikk MTX som bakgrunnsbehandling, og som ble vaksinert med en levende svekket herpesvirusvaksine 2 til 3 uker før oppstart med en 12 uker lang behandling med tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller placebo. Evidens på humoral og cellemediert respons på VZV ble observert hos både tofacitinib- og placebobehandlede pasienter ved 6 uker. En slik respons var lignende responsen som ble observert hos friske frivillige som var 50 år eller eldre. En pasient uten tidligere varicella-infeksjon og uten antistoffer mot varicella ved baseline, opplevde disseminasjon av varicellavaksinestammen 16 dager etter vaksinerings. Tofacitinib ble seponert, og pasienten ble frisk etter behandling med standarddoser med antivirale legemidler. Denne pasienten fikk deretter en solid, men forsinket, humoral og cellulær respons på vaksinen (se pkt. 4.4).

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Effekten og sikkerheten av tofacitinib filmdrasjerte tabletter ble undersøkt i 6 randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte multisenterstudier hos pasienter som var eldre enn 18 år og som hadde aktiv RA diagnostisert i henhold til kriterier fra American College of Rheumatology (ACR). Tabell 9 inneholder informasjon om relevant studiedesign og populasjonskarakteristikk.

Tabell 9: Kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 mg og 10 mg to ganger daglig hos pasienter med RA

Studier	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Populasjon	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiv ^a	MTX-IR
Kontroll	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Samtidig behandling	Ingen ^b	csDMARD-er	MTX	MTX	MTX	Ingen ^b	3 parallelle armer: <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib monoterapi • Tofacitinib+ MTX • ADA+MTX
Hovedtrekk	Monoterapi	Ulike csDMARD-er	Aktiv kontroll (ADA)	Røntgen	TNFi-IR	Monoterapi, Aktiv komparator (MTX), Røntgen	Tofacitinib med og uten MTX sammenlignet med ADA med MTX
Antall behandlede pasienter	610	792	717	797	399	956	1146

Studier	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Total studie- lengde	6 måneder	1 år	1 år	2 år	6 måneder	2 år	1 år
Ko-primære endepunkter for effekt ^c	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(ESR) <2,6	Måned 6: ACR20 DAS28- 4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 DAS28- 4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) <2,6	Måned 6: mTSS ACR70	Måned 6: ACR50
Tidspunkt for obligatorisk overgang fra placebo til tofacitinib 5 eller 10 mg to ganger daglig	Måned 3	Måned 6 (pasienter på placebo som hadde <20 % forbedring i antall hovne og ømme ledd avanserte til tofacitinib ved måned 3)			Måned 3	NA	NA

^a. ≤3 ukentlige doser (MTX-naive).

^b. Legemidler mot malaria var tillatt.

^c. Ko- primære endepunkter: gjennomsnittlig endring fra baseline i mTSS; prosentandel pasienter som fikk ACR20- eller ACR70-respons; gjennomsnittlig HAQ-DI-endring fra baseline; prosentandel pasienter som hadde en DAS28-4(ESR) <2,6 (remisjon).

mTSS = modified Total Sharp Score (modifisert total Sharp-score), ACR20(70) = American College of Rheumatology ≥20 % (≥70 %) forbedring, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd (mål på sykdomsaktivitet som omfatter 28 ledd), ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate (erytrocytenes sedimentasjonshastighet), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (sykdomsspesifikt spørreskjema om mål på fysisk funksjonsevne), DMARD = disease-modifying antirheumatic drug (sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel), IR = inadequate responder (utilstrekkelig responder), csDMARD = conventional synthetic DMARD (konvensjonell syntetisk DMARD), TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer), NA = not applicable (ikke relevant), ADA = adalimumab, MTX = metotreksat.

Klinisk respons

ACR-respons

Prosentandelen av tofacitinib-behandlede pasienter som fikk ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i studiene ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start og ORAL Strategy er angitt i Tabell 10. I alle studiene hadde pasientene som ble behandlet med enten 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig, statistisk signifikante responsrater for ACR20, ACR50 og ACR70 ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (eller sammenlignet med MTX i ORAL Start-studien).

I løpet av ORAL Strategy-studien var respons med tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX tallmessig liknende sammenlignet med adalimumab 40 mg + MTX, og begge var tallmessig høyere enn tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Behandlingseffekten var liknende hos pasientene uavhengig av revmatoid faktor-status, alder, kjønn, etnisitet eller sykdomsstatus. Tid til effekt var rask (så tidlig som uke 2 i ORAL Solo-, ORAL Sync- og ORAL Step-studiene), og responsgraden fortsatte å forbedre seg i løpet av behandlingen. Slik som for den generelle ACR-responsen hos pasienter som ble behandlet med 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig, ble også hver av komponentene i ACR-responsen konsekvent forbedret fra baseline, inkludert: antall ømme og hovne ledd, total pasient- og legeevaluering, mål på fysisk funksjonsevne, smertevurdering og CRP sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss MTX eller andre DMARD-er i alle studier.

Tabell 10: Andel (%) pasienter med ACR-respons

ORAL Solo: Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD					
Endepunkt	Tid	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig monoterapi N = 241		Tofacitinib 10 mg to ganger daglig monoterapi N = 243
ACR20	Måned 3	26	60***		65***
	Måned 6	NA	69		71
ACR50	Måned 3	12	31***		37***
	Måned 6	NA	42		47
ACR70	Måned 3	6	15*		20***
	Måned 6	NA	22		29
ORAL Sync: Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD					
Endepunkt	Tid	Placebo + DMARD(-er) N = 158	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + DMARD(-er) N = 312		Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + DMARD(-er) N = 315
ACR20	Måned 3	27	56***		63***
	Måned 6	31	53***		57***
	Måned 12	NA	51		56
ACR50	Måned 3	9	27***		33***
	Måned 6	13	34***		36***
	Måned 12	NA	33		42
ACR70	Måned 3	2	8**		14***
	Måned 6	3	13***		16***
	Måned 12	NA	19		25
ORAL Standard: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX					
Endepunkt	Tid	Placebo N = 105	Tofacitinib to ganger daglig + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N = 199
ACR20			5 mg N = 19 8	10 mg N = 197	
	Måned 3	26	59***	57***	56***
	Måned 6	28	51***	51***	46**
	Måned 12	NA	48	49	48
ACR50	Måned 3	7	33***	27***	24***
	Måned 6	12	36***	34***	27**
	Måned 12	NA	36	36	33
ACR70	Måned 3	2	12**	15***	9*
	Måned 6	2	19***	21***	9*
	Måned 12	NA	22	23	17

ORAL Scan: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX				
Endepunkt	Tid	Placebo + MTX N = 156	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX N = 316	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX N = 309
ACR20	Måned 3	27	55***	66***
	Måned 6	25	50***	62***
	Måned 12	NA	47	55
	Måned 24	NA	40	50
ACR50	Måned 3	8	28***	36***
	Måned 6	8	32***	44***
	Måned 12	NA	32	39
	Måned 24	NA	28	40
ACR70	Måned 3	3	10**	17***
	Måned 6	1	14***	22***
	Måned 12	NA	18	27
	Måned 24	NA	17	26
ORAL Step: Pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer				
Endepunkt	Tid	Placebo + MTX N = 132	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX N = 133	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX N = 134
ACR20	Måned 3	24	41*	48***
	Måned 6	NA	51	54
ACR50	Måned 3	8	26***	28***
	Måned 6	NA	37	30
ACR70	Måned 3	2	14***	10*
	Måned 6	NA	16	16
ORAL Start: MTX-naive				
Endepunkt	Tid	MTX N = 184	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig monoterapi N = 370	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig monoterapi N = 394
ACR20	Måned 3	52	69***	77***
	Måned 6	51	71***	75***
	Måned 12	51	67**	71***
	Måned 24	42	63***	64***
ACR50	Måned 3	20	40***	49***
	Måned 6	27	46***	56***
	Måned 12	33	49**	55***
	Måned 24	28	48***	49***
ACR70	Måned 3	5	20***	26***
	Måned 6	12	25***	37***
	Måned 12	15	28**	38***
	Måned 24	15	34***	37***

ORAL Strategy: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX				
Endepunkt	Tid	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N = 384	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX N = 376	Adalimumab + MTX N = 386
ACR20	Måned 3	62,50	70,48†	69,17
	Måned 6	62,84	73,14†	70,98
	Måned 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Måned 3	31,51	40,96†	37,31
	Måned 6	38,28	46,01†	43,78
	Måned 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Måned 3	13,54	19,41†	14,51
	Måned 6	18,23	25,00†	20,73
	Måned 12	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

***p<0,0001 versus placebo (versus MTX i ORAL Start)

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg for ORAL Strategy (normale p-verdier uten justering for flere sammenligninger)

QOW = annenhver uke, N = antall personer som ble analysert, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥20, 50, 70 % forbedring, NA = not applicable (ikke relevant), MTX = metotreksat.

DAS28-4(ESR)-respons

Pasienter i fase 3-studiene hadde gjennomsnittlig DAS28-4[ESR]-score på 6,1–6,7 ved baseline. Signifikante reduksjoner i DAS28-4(ESR)-score fra baseline (gjennomsnittlig forbedring) på 1,8–2,0 og 1,9–2,2 ble observert hos pasienter som ble behandlet med hhv. 5 mg og 10 mg tofacitinib to ganger daglig, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (0,7–1,1) ved måned 3. Andelen pasienter som oppnådde en DAS28 klinisk remisjon (DAS28-4(ESR) <2,6) i ORAL Step, ORAL Sync og ORAL Standard er angitt i Tabell 11.

Tabell 11: Antall (%) pasienter som oppnådde DAS28-4(ESR) <2,6 remisjon ved måned 3 og 6

	Tidspunkt	N	%
ORAL Step: Pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer			
Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX	Måned 3	133	6
Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX	Måned 3	134	8*
Placebo + MTX	Måned 3	132	2
ORAL Sync: Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD			
Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Måned 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg to ganger daglig	Måned 6	315	11***
Placebo	Måned 6	158	3
ORAL Standard: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX			
Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX	Måned 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX	Måned 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. QOW + MTX	Måned 6	199	6*
Placebo + MTX	Måned 6	105	1

*p<0,05, ***p<0,0001 versus placebo, s.c. = subkutant, QOW = annenhver uke, N = antall personer som ble analysert, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd, ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate (erythrocytenes sedimentasjonshastighet).

Radiografisk respons

I ORAL Scan og ORAL Start ble hemming av progresjon av strukturell leddskade undersøkt ved hjelp av røntgen og uttrykt som gjennomsnittlig endring fra baseline i mTSS og tilhørende komponenter, erosjonsscore og score for tap av leddspalte (joint space narrowing, JSN-score) ved måned 6 og 12.

I ORAL Scan førte tofacitinib 10 mg to ganger daglig pluss bakgrunnsbehandling med MTX til en signifikant større hemming av progresjonen av strukturell skade sammenlignet med placebo pluss MTX ved måned 6 og 12. Når pasienten fikk en dose på 5 mg to ganger daglig, viste tofacitinib pluss

MTX lignende effekter på gjennomsnittlig progresjon av strukturell skade (ikke statistisk signifikant). Erosjonsanalyser og JSN-score var forenlige med samlede resultater.

I placebo pluss MTX-gruppen hadde 78 % av pasientene ingen røntgenprogresjon (mTSS-ndring mindre enn eller lik 0,5) ved måned 6 sammenlignet med 89 % og 87 % av pasientene som ble behandlet med hhv. 5 eller 10 mg tofacitinib (pluss MTX) to ganger daglig (begge deler signifikant sammenlignet med placebo pluss MTX).

I ORAL Start-studien førte monoterapi med tofacitinib til signifikant større hemming av progresjon av strukturell skade sammenlignet med MTX ved måned 6 og 12 som vist i Tabell 12, og dette ble også opprettholdt ved Måned 24. Erosjonsanalyser og JSN-score var forenlige med samlede resultater.

I MTX-gruppen hadde 70 % av pasientene ingen røntgenprogresjon ved måned 6 sammenlignet med 83 % og 90 % av pasientene som ble behandlet med hhv. 5 eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig, begge signifikante resultater sammenlignet med MTX.

Tabell 12: Røntgenendringer ved måned 6 og 12

	ORAL Scan: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX				
	Placebo + MTX N=139 Gj.snitt (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX N=277 Gj.snitt (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX Gj.snittlig forskjell fra placebo ^b (KI)	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX N=290 Gj.snitt (SD) ^a	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX Gj.snittlig forskjell fra placebo ^b (KI)
mTSS ^c					
Baseline	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Måned 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)
Måned 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: MTX-naive				
	MTX N=168 Gj.snitt (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N=344 Gj.snitt (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig Gj.snittlig forskjell fra MTX ^d (KI)	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig N=368 Gj.snitt (SD) ^a	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig Gj.snittlig forskjell fra MTX ^d (KI)
mTSS ^c					
Baseline	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Måned 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)
Måned 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 = Standard Deviation (standardavvik)

^bForskjell mellom minste kvadraters gjennomsnitt for tofacitinib minus placebo (95 % KI = 95 % konfidensintervall)

^cData fra Måned 6 og Måned 12 er gjennomsnittlig endring fra baseline

^dForskjell mellom minste kvadraters gjennomsnitt for tofacitinib minus MTX (95% KI = 95% konfidensintervall)

Endringer i fysisk funksjon og helse relaterte resultater

Tofacitinib, alene eller i kombinasjon med MTX, har vist forbedringer i fysisk funksjon, som målt ved hjelp av HAQ-DI. Pasienter som fikk tofacitinib 5 eller 10 mg to ganger daglig, viste signifikant større forbedring fra baseline når det gjaldt fysisk funksjon sammenlignet med placebo ved måned 3 (studiene ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Step) og ved måned 6 (studiene ORAL Sync og ORAL Standard). Pasienter som ble behandlet med tofacitinib 5 eller 10 mg to ganger daglig, viste en signifikant større forbedring i fysisk funksjon sammenlignet med placebo så tidlig som i uke 2 i ORAL Solo- og ORAL Sync-studiene. Endringer fra baseline for HAQ-DI i studiene ORAL Standard, ORAL Step og ORAL Sync er angitt i Tabell 13.

Tabell 13: Minste kvadraters gjennomsnittsendring fra baseline for HAQ-DI ved måned 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0.50***
ORAL Step: Pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD(-er)	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + DMARD(-er)	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + DMARD(-er)	
ORAL Sync: Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

***p<0,0001, tofacitinib versus placebo + MTX, N = antall pasienter, QOW = annenhver uke, NA = not applicable (ikke relevant), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved hjelp av helseundersøkelsen Short Form (SF-36). Pasienter som fikk enten 5 eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig, opplevde signifikant større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo på alle 8 områder, samt i score for fysisk komponent (Physical Component Summary) og mental komponent (Mental Component Summary) ved måned 3 i ORAL Solo, ORAL Scan og ORAL Step. I ORAL Scan-studien ble gjennomsnittlige SF-36-forbedringer opprettholdt frem til 12 måneder for tofacitinib-behandlede pasienter.

Forbedringer i fatigue ble evaluert ved hjelp av FACIT-F-skalaen (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) ved måned 3 i alle studier. Pasienter som fikk tofacitinib 5 eller 10 mg to ganger daglig, viste signifikant større forbedring fra baseline når det gjaldt fatigue, sammenlignet med placebo i alle de 5 studiene. I ORAL Standard og Oral Scan ble gjennomsnittlige FACIT-F-forbedringer opprettholdt frem til 12 måneder for tofacitinib-behandlede pasienter.

Forbedringer knyttet til søvn ble vurdert ved hjelp av oppsummeringsskalaene Sleep Problems Index I og II i Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep) ved måned 3 i alle studiene. Pasienter som fikk tofacitinib 5 eller 10 mg to ganger daglig, viste signifikant større forbedring fra baseline på begge skalaene sammenlignet med placebo i ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Scan. I ORAL Standard og ORAL Scan ble gjennomsnittlige forbedringer i begge skalaene opprettholdt frem til 12 måneder for tofacitinib-behandlede pasienter.

Varighet av klinisk respons

Varighet av effekt ble vurdert ved ACR20-, ACR50- og ACR70-responrater i studier som varte i opptil to år. Endringer i gjennomsnittlig HAQ-DI og DAS28-4(ESR) ble opprettholdt i begge tofacitinib-behandlingsgrupper frem til studiene ble avsluttet.

Evidens på vedvarende effekt med tofacitinib-behandling i opptil 5 år er også tilgjengelig i data fra en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, samt i en fullført åpen, langvarig oppfølgingsstudie på opptil 8 år.

Langtids sikkerhetsdata med aktiv kontrollgruppe

Studien ORAL Surveillance (A3921133) var en stor (N = 4 362), randomisert, aktivt kontrollert sikkerhetsovervåkningsstudie etter godkjenning som inkluderer pasienter med revmatoid artritt over 50 år med minst én kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer er definert som: nåværende røyker, diagnostisert hypertensjon, diabetes mellitus, familiehistorikk med prematur

koronarsykdom, historikk med koronararteriesykdom inkludert historikk med revaskulariserende inngrep, koronar bypass-operasjon, hjerteinfarkt, hjertestans, ustabil angina, akutt koronarsyndrom, samt tilstedeværelse av ekstraartikulær sykdom forbundet med RA, f.eks. noduli, Sjögrens syndrom, anemi pga. kronisk sykdom, lungemanifestasjoner). De fleste (flere enn 90 %) av tofacitinib-pasientene som var røykere eller tidligere røykere, hadde røyket i mer enn 10 år, og median var henholdsvis 35,0 og 39,0 røykeår. Pasienter måtte være på en stabil dose med metotreksat ved studieoppstart, dosejustering var tillatt underveis i studien.

Pasientene ble randomisert til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to ganger daglig, tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller en TNF-hemmer (TNF-hemmer var enten etanercept 50 mg én gang i uken eller adalimumab 40 mg annenhver uke) i forholdet 1:1:1. De ko-primære endepunktene var fastslått malignitet (unntatt NMSC) og fastslått alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE). Kumulativ forekomst og statistisk vurdering av endepunkter var blindet. Studien var en hendelsesdrevet studie som også krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to ganger daglig ble stoppet og pasientene ble byttet til 5 mg to ganger daglig på grunn av et doseavhengig signal om hendelser av venøs tromboembolisme. For pasienter i behandlingsarmen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig, ble de innsamlede dataene før og etter dosebyttet analysert i sin opprinnelige randomiserte behandlingsgruppe.

Studien oppfylte ikke kriteriet til ikke-underlegenhet for det primære endepunktet som var sammenligningen av de kombinerte tofacitinibdosene med TNF-hemmer, siden den øvre grenseverdien på 95 % KI for HR oversteg det forhåndsbestemte ikke-underlegenhetkriteriet på 1,8 for fastslått MACE og fastslåtte maligniteter unntatt NMSC.

Resultatene for fastslått MACE, fastslåtte maligniteter unntatt NMSC og utvalgte andre hendelser er gjengitt nedenfor.

MACE (inkludert hjerteinfarkt) og venøs tromboembolisme (VTE)

En økning i ikke-dødelig hjerteinfarkt er observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer. En doseavhengig økning i VTE -hendelser ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 14: Insidensrate og hasardratio for MACE, hjerteinfarkt og venøs tromboembolisme

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig ^a	Kun tofacitinib ^b	TNF-hemmer (TNFi)
MACE^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Dødelig MI^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Ikke-dødelig MI^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (95 % KI) vs TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
VTE^d				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
PE^d				

IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
DVT^d				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,07, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^a Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^b Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

^c Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 60 dager etter behandlingsslutt.

^d Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingsslutt.

Forkortelser: MACE = alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser, MI = hjerteinfarkt (myocardial infarction), VTE = venøs tromboembolisme, PE = lungeemboli, DVT = dyp venetrombose, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, Inf = infinity

Følgende prediktive faktorer for utvikling av hjerteinfarkt (med eller uten dødelig utfall) ble identifisert ved bruk av en multivariabel Cox-modell med baklengs seleksjon: alder \geq 65 år, mann, røyker eller tidligere røyker, historikk med diabetes og historikk med koronararteriesykdom (som inkluderer hjerteinfarkt, koronar hjertesykdom, stabil angina pectoris eller prosedyrer i koronararterie (se pkt. 4.4 og 4.8).

Maligniteter

En økning i maligniteter unntatt NMSC, hovedsakelig lungekreft, lymfom og en økning i NMSC ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer.

Tabell 15: Insidensrate og hasardratio for maligniteter^a

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig ^b	Kun tofacitinib ^c	TNF-hemmer (TNFi)
Maligniteter unntatt NMSC				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Lungekreft				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Lymfom				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95 % KI) vs TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^a For maligniteter unntatt NMSC, lungekreft og lymfom, basert på hendelser som oppstod under eller etter behandlingsslutt frem til studien ble avsluttet. For NMSC basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingsslutt.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inneholder data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^c Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: NMSC = ikke-melanom hudkreft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall.

Følgende prediktive faktorer for utvikling av maligniteter unntatt NMSC ble identifisert ved bruk av en multivariabel Cox-modell med baklengs seleksjon: alder ≥ 65 år og røyker eller tidligere røyker (se pkt. 4.4 og 4.8).

Dødelighet

Økt dødelighet ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere. Dødeligheten skyldtes hovedsakelig kardiovaskulære hendelser, infeksjoner og maligniteter.

Tabell 16: Insidensrate og hasardratio for dødelighet^a

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig ^b	Kun tofacitinib ^c	TNF-hemmer (TNFi)
Dødelighet (uansett årsak)				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
Dødelige infeksjoner				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,07, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	
Dødelige KV-hendelser				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
Dødelige maligniteter				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
HR (95 % KI) vs TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, Inf)	2,53 (0,30, 21,64)	

^a Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingsslutt.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^c Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, KV = kardiovaskulær, Inf = infinity

Psoriasisartritt

Effekt og sikkerhet av tofacitinib filmdrasjerte tabletter ble vurdert i 2 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier hos voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd). Det var et krav om at pasientene hadde aktiv plakkpsoriasis ved screeningkontrollen. For begge studiene hadde de primære endepunktene en ACR20-responsrate og endring fra baseline for HAQ-DI i måned 3.

PsA-I-studien (OPAL BROADEN) evaluerte 422 pasienter som hadde en tidligere utilstrekkelig respons (pga. manglende effekt eller intoleranse) på en csDMARD (MTX for 92,7 % av pasientene); 32,7 % av pasientene i denne studien hadde en tidligere utilstrekkelig respons på >1 csDMARD eller 1 csDMARD og en målrettet syntetisk DMARD (tsDMARD). I OPAL BROADEN var tidligere behandling med TNF-hemmer ikke tillatt. Det var krav om at alle pasientene samtidig fikk behandling med 1 csDMARD; 83,9 % av pasientene fikk samtidig behandling med MTX, 9,5 % av pasientene fikk samtidig behandling med sulfasalazin, og 5,7 % av pasientene fikk samtidig behandling med leflunomid. Median varighet av PsA-sykdom var 3,8 år. Totalt 79,9 % og 56,2 % av pasientene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved baseline. Pasienter som var randomisert til tofacitinib, fikk 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig i 12 måneder. Pasienter som var randomisert til placebo, gikk i måned 3 blindet over til enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig og fikk behandling til måned 12. Pasienter som var randomisert til adalimumab (aktiv kontrollarm), fikk 40 mg subkutant annenhver uke i 12 måneder.

PsA-II-studien (OPAL BEYOND) evaluerte 394 pasienter som fikk seponert en TNF-hemmer pga. manglende effekt eller intoleranse; 36,0 % hadde en tidligere utilstrekkelig respons på >1 biologisk DMARD. Det var krav om at alle pasientene samtidig fikk behandling med 1 csDMARD; 71,6 % av pasientene fikk samtidig behandling med MTX, 15,7 % av pasientene fikk samtidig behandling med sulfasalazin, og 8,6 % av pasientene fikk samtidig behandling med leflunomid. Median varighet av PsA-sykdom var 7,5 år. Totalt 80,7 % og 49,2 % av pasientene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved baseline. Pasienter som var randomisert til tofacitinib fikk 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig i 6 måneder. Pasienter som var randomisert til placebo, gikk i måned 3 blindet over til enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig, og fikk behandling til måned 6.

Tegn og symptomer

Behandling med tofacitinib førte til signifikante forbedringer i enkelte tegn og symptomer på PsA, etter vurdering med ACR20-responskriteriene og sammenlignet med placebo i måned 3. Effekteresultatene for viktige vurderte endepunkter er angitt i tabell 17.

Tabell 17: Andel (%) PsA-pasienter som hadde klinisk respons og gjennomsnittlig endring fra baseline i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene

Behandlingsgruppe	Utilstrekkelig respons ^a på konvensjonelt syntetisk DMARD (TNFi-naiv)			Utilstrekkelig respons ^b på TNFi	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Måned 3	33	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
Måned 6	%	59 %	64 %	NA	60 %
Måned 12	NA	68 %	60 %	-	-
	NA				
ACR50					
Måned 3	10	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
Måned 6	%	38 %	42 %	NA	38 %
Måned 12	NA	45 %	41 %	-	-
	NA				
ACR70					
Måned 3	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
Måned 6	NA	18 %	30 %	NA	21 %
Måned 12	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI ^f					
Måned 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Måned 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Måned 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
Måned 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Måned 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Måned 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Måned 3	15	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Måned 6	%	46 %	55 %	NA	34 %
Måned 12	NA	56 %	56 %	-	-
	NA				

^aNominell p<0,05; ^{**}Nominell p<0,001; ^{***}Nominell p<0,0001 for aktiv behandling versus placebo ved måned 3.

Forkortelser: BSA = body surface area (kroppsoverflate); ΔLEI = endring fra baseline i Leeds Enthesitis Index; ΔDSS = endring fra baseline i Dactylitis Severity Score; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥20 %, 50 %, 70 % forbedring; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (konvensjonelt syntetisk

sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel); N = antall randomiserte og behandlede pasienter; NA = not applicable (ikke relevant), siden data for placebobehandling ikke er tilgjengelig etter måned 3 pga. overgang fra placebo til tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig; SC q2w = subkutant én gang annenhver uke; TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer); PASI = Psoriasis Area and Severity index (psoriasis areal- og alvorlighetsindeks); PASI75 = ≥ 75 % forbedring i PASI.

^a Utilstrekkelig respons på minst 1 csDMARD pga. manglende effekt og/eller intoleranse.

^b Utilstrekkelig respons på minst 1 TNFi pga. manglende effekt og/eller intoleranse.

^c OPAL BEYOND varte i 6 måneder.

^d Oppnådde en statistisk signifikans globalt ved $p \leq 0,05$ iht. den forhåndsspesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).

^e Oppnådd statistisk signifikans i ACR-familien (ACR50 og ACR70) ved $p \leq 0,05$ iht. den forhåndsspesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).

^f For pasienter med baselinescore > 0 .

^g For pasienter med baseline BSA ≥ 3 % og PASI > 0 .

Både TNF-hemmer-naive pasienter og pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer, hadde signifikant høyere ACR20-responsrater etter å ha blitt behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig, sammenlignet med placebo ved måned 3. Undersøkelser knyttet til alder, kjønn, rase, sykdomsaktivitet ved baseline og PsA-subtype identifiserte ingen forskjeller i respons på tofacitinib. Antallet pasienter som også hadde mutilans artritt eller aksial artritt, var for lite til å utføre en relevant vurdering. Statistisk signifikante ACR20-responsrater ble observert ved bruk av tofacitinib 5 mg to ganger daglig i begge studiene, så tidlig som i uke 2 (første vurdering etter baseline) sammenlignet med placebo.

I OPAL BROADEN ble MDA-respons (respons på minimal sykdomsaktivitet) oppnådd med 26,2 %, 25,5 % og 6,7 % hos pasienter som ble behandlet med hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig, adalimumab og placebo (forskjell mellom behandling med tofacitinib 5 mg to ganger daglig og placebo var 19,5 % [95 % KI: 9,9; 29,1]) ved måned 3. I OPAL BEYOND ble MDA oppnådd med 22,9 % og 14,5 % hos pasienter som ble behandlet med hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig og placebo, men tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde ikke nominell statistisk signifikans (behandlingsforskjell fra placebo på 8,4 % [95 % KI: -1,0; 17,8] ved måned 3).

Radiografisk respons

I OPAL BROADEN-studien ble progresjonen av strukturell leddskade vurdert med bildediagnostikk, der van der Heijdes modifiserte Total Sharp Score (mTSS) ble brukt. Andelen av pasienter med radiografisk progresjon (mTSS-økning fra baseline på mer enn 0,5) ble vurdert ved måned 12. Ved måned 12 hadde 96 % og 98 % av pasientene som fikk hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig og adalimumab 40 mg subkutant annenhver uke, ingen radiografisk progresjon (mTSS-økning fra baseline på mindre enn eller tilsvarende 0,5).

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

Forbedring i fysisk funksjon ble målt med HAQ-DI. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, viste større forbedring ($p \leq 0,05$) fra baseline i fysisk funksjon sammenlignet med placebo i måned 3 (se tabell 18).

Tabell 18: Endring fra baseline i HAQ-DI i PsA-studiene OPAL BROADEN og OPAL BEYOND

	Minste kvadraters gjennomsnittsendring fra baseline for HAQ-DI				
	Utilstrekkelig respons ^a for konvensjonelt syntetisk DMARD (TNFi-naiv)			Utilstrekkelig respons ^b for TNFi	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Behandlingsgruppe	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig
N	104	107	106	131	129
Måned 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Måned 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Måned 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Nominell $p \leq 0,05$; *** Nominell $p < 0,0001$ for aktiv behandling versus placebo ved måned 3.

Forkortelser: DMARD = sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (sykdomsspesifikt spørreskjema om mål på fysisk funksjonsevne); N = totalt antall pasienter i den statistiske analysen; SC q2w = subkutan en gang annenhver uke; TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer).

- ^a Utilstrekkelig respons på minst én konvensjonell syntetisk DMARD (cs DMARD) pga. manglende effekt og/eller intoleranse.
- ^b Utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer (TNFi) pga. manglende effekt og/eller intoleranse.
- ^c Oppnådd statistisk signifikans globalt med $p \leq 0,05$ iht. den forhåndsspesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).

HAQ-DI-responderraten (respons definert som en reduksjon fra baseline på $\geq 0,35$) ved måned 3 i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene var på hhv. 53 % og 50 % hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, hhv. 31 % og 28 % hos pasienter som fikk placebo, og 53 % hos pasienter som fikk adalimumab 40 mg subkutan annenhver uke (kun OPAL BROADEN).

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved hjelp av SF-36v2, og fatigue ble vurdert ved hjelp av FACIT-F. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, viste større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo i SF-36v2, domenet for fysisk funksjon, SF-36v2, total score for fysisk komponent og FACIT-F-score ved måned 3 i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene (nominell $\leq 0,05$). Forbedringer fra baseline i SF-36v2 og FACIT-F ble opprettholdt gjennom måned 6 (OPAL BROADEN og OPAL BEYOND) og måned 12 (OPAL BROADEN).

Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, viste større forbedring av artrittsmerter (målt med en visuell analog skala fra 0–100) fra baseline ved uke 2 (første vurdering etter baseline) og gjennom måned 3, sammenlignet med placebo i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene (nominell $p \leq 0,05$).

Ankyloserende spondylitt

Det kliniske utviklingsprogrammet for tofacitinib for vurdering av effekt og sikkerhet inkluderte 1 placebokontrollert, bekreftende studie (studie AS-I). Studien AS-I var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie med 48 ukers behandling av 269 voksne pasienter som hadde inadekvat respons (inadekvat klinisk respons eller intoleranse) på minst 2 NSAID-er. Pasientene ble randomisert og behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller placebo i 16 uker med blindet behandling. Deretter fikk alle tofacitinib 5 mg to ganger daglig i ytterligere 32 uker. Pasientene hadde aktiv sykdom definert som en skår på 4 eller høyere på både BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) og BASDAI Question 2 (om ryggsmertner), til tross for behandling med ikke-steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID), kortikosteroid eller DMARD.

Omtrent 7 % og 21 % av pasientene fikk samtidig behandling med henholdsvis metotreksat eller sulfasalazin fra baseline til uke 16. Pasientene kunne få en stabil, lav dose av orale kortikosteroider (8,6 % av pasientene fikk dette) og/eller NSAID-er (81,8 % av pasientene fikk dette) fra baseline til uke 48. Tjueto prosent av pasientene hadde inadekvat respons på 1 eller 2 TNF-blokkere. Det primære endepunktet var å evaluere andelen pasienter som hadde oppnådd en ASAS20-respons ved uke 16.

Klinisk respons

Pasienter som ble behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde ved uke 16 større forbedring av ASAS20- og ASAS40-respons sammenlignet med placebo (Tabell 19). Responsene ble opprettholdt fra uke 16 til og med uke 48 hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Tabell 19: ASAS20- og ASAS40-respons ved uke 16, studien AS-I

	Placebo (N=136)	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N=133)	Forskjell fra placebo (95 % KI)
ASAS20-respons*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40-respons*, %	13	41	28 (18, 38)**

* kontrollert for type I-feil.

** $p < 0,0001$.

Effekten av tofacitinib ble demonstrert hos pasienter som var bDMARD-naïve og TNF-inadekvate respondere (IR)/bDMARD-behandlede (non-IR) pasienter (Tabell 20).

Tabell 20. ASAS20- og ASAS40-respons (%) iht. behandlingshistorikk ved uke 16, studie AS-I

Tidligere behandlings-historikk	Effektendepunkt					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N	Forskjell fra placebo (95 % KI)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N	Forskjell fra placebo (95 % KI)
bDMARD-naïve	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
Bruk av TNFi-IR eller bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = En forbedring fra baseline på $\geq 20\%$ og ≥ 1 enhet økning innenfor minst 3 områder på en skala fra 0 til 10, ingen forverring på $\geq 20\%$ og ≥ 1 enhet innenfor det resterende området; ASAS40 = En forbedring fra baseline på $\geq 40\%$ og ≥ 2 enheter innenfor minst 3 områder på en skala fra 0 til 10 og ingen forverring innenfor det resterende området; bDMARD = biologisk sykdomsmodifiserende anti-revmatisk legemiddel; KI = konfidensintervall; non-IR = ikke inadekvat respons; TNFi-IR = inadekvat respons på hemmer av tumornekrosefaktor.

Forbedringene av komponenter av ASAS-responsen og andre mål på sykdomsaktivitet, var høyere i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo ved uke 16, som vist i tabell 21. Forbedringene ble opprettholdt fra uke 16 til og med uke 48 hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Tabell 21: ASAS-komponenter og andre mål på sykdomsaktivitet ved uke 16, studie AS-I

	Placebo (N=136)		Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N=133)		Forskjell fra placebo (95 % KI)
	Baseline (gj.snitt)	Uke 16 (endring i LSM fra baseline)	Baseline (gj.snitt)	Uke 16 (endring i LSM fra baseline)	
ASAS-komponenter					
- Patient Global Assessment of Disease Activity (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (2,07, -1,05)**
- Total ryggrads-smerte (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
- BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
- Inflammasjon (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI-skår ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{c,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (0,67, 0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* kontrollert for type I-feil.

** p < 0,0001.

^a Målt på en numerisk poengskala der 0 = ikke aktiv eller ingen smerte, 10 = svært aktiv eller svært kraftig smerte.

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index målt på en numerisk poengskala der 0 = enkelt og 10 = umulig.

^c Inflammasjon er gjennomsnittet av to pasientrapporterte egevalueringer iht. BASDAI.

^d Totalskår for Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

	Placebo (N=136)		Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N=133)		
	Baseline (gj.snitt)	Uke 16 (endring i LSM fra baseline)	Baseline (gj.snitt)	Uke 16 (endring i LSM fra baseline)	Forskjell fra placebo (95 % KI)

^e Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

^f Høysensitiv C-reaktivt protein.

^g Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score med C-reaktivt protein.

LSM = minste kvadraters gjennomsnitt

Andre helserelevante resultater

Pasienter som ble behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde større forbedring fra baseline i Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) (-4,0 vs. -2,0) og totalskår på Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) (6,5 vs. 3,1) sammenlignet med placebobehandlede pasienter ved uke 16 ($p < 0,001$). Pasienter som ble behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde gjennomgående større forbedring fra baseline på Short Form Health Survey version 2 (SF-36v2), Physical Component Summary (PCS) sammenlignet med placebobehandlede pasienter ved uke 16.

Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av tofacitinib filmdrasjerte tabletter til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-skår 6 til 12 med endoskopisubskår ≥ 2 og rektalblødningssubskår ≥ 1) ble vurdert i 3 dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte multisenterstudier: 2 identiske induksjonsstudier (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2), fulgt av 1 vedlikeholdsstudie (OCTAVE Sustain). Pasienter som deltok hadde behandlingssvikt med minst 1 konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider, immunmodulatorer, og/eller en TNF-hemmer. Samtidige faste doser av orale aminosalisylater og kortikosteroider (prednison eller tilsvarende daglig dose opptil 25 mg) ble tillatt med nedtrapping av kortikosteroider til obligatorisk seponering innen 15 uker etter oppstart i vedlikeholdsstudien. Tofacitinib ble gitt som monoterapi for ulcerøs kolitt (dvs. uten samtidig bruk av biologiske legemidler og immunsuppressiva).

Tabell 22 gir ytterligere informasjon om relevant studieutforming og populasjonskarakteristikk.

Tabell 22: Fase 3 kliniske studier av tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig hos pasienter med UK

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Behandlingsgrupper (randomiseringsratio)	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig Tofacitinib 10 mg to ganger daglig placebo (1:1:1)
Antall deltakende pasienter	598	541	593
Studievarighet	8 uker	8 uker	52 uker
Primært effektendepunkt	Remisjon	Remisjon	Remisjon
Viktigste sekundære effektendepunkter	Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen	Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen	Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen Varig kortikosteroidfri remisjon blant pasienter som var i remisjon ved baseline

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Tidligere behandlings-svikt med TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Tidligere behandlings-svikt med kortikosteroid	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Tidligere behandlings-svikt med immunsuppressiva	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Kortikosteroid-bruk ved baseline	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Forkortelser: TNFi=tumornekrosefaktorhemmer; UK=ulcerøs kolitt.

I tillegg ble sikkerhet og effekt av tofacitinib vurdert i en langvarig åpen forlengelsesstudie (OCTAVE Open). Pasienter som fullførte 1 av induksjonsstudiene (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2), men som ikke oppnådde klinisk respons, eller pasienter som fullførte eller trakk seg tidlig på grunn av behandlingssvikt i vedlikeholdsstudien (OCTAVE Sustain), kunne delta i OCTAVE Open. Pasienter fra OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2 som ikke oppnådde klinisk respons etter 8 uker i OCTAVE Open, måtte avbryte behandlingen i OCTAVE Open. Nedtrapping av kortikosteroider var også påkrevet ved oppstart i OCTAVE Open.

Induksjonseffektdata (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2)

Det primære endepunktet for OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2 var andelen pasienter i remisjon i uke 8, og det viktigste sekundære endepunktet var andelen pasienter med forbedret endoskopisk utseende av slimhinnen i uke 8. Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en total Mayo-skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningssubskår på 0. Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som endoskopisubskår på 0 eller 1.

En signifikant større andel pasienter behandlet med tofacitinib 10 mg to ganger daglig oppnådde remisjon, forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen og klinisk respons i uke 8 sammenlignet med placebo i begge studiene, som vist i tabell 23.

Effektresultatene basert på endoskopiavlesning på studiestedene samsvarte med resultatene basert på de sentrale endoskopiavlesningene.

Tabell 23: Andel pasienter som oppfylte effektendepunkter i uke 8 (OCTAVE induction study 1 og OCTAVE induction study 2)

Endepunkt	OCTAVE induction study 1			
	Sentral endoskopiavlesning		Lokal endoskopiavlesning	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig	Placebo	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Remisjon ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Klinisk respons ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
Endepunkt	OCTAVE induction study 2			
	Sentral endoskopiavlesning		Lokal endoskopiavlesning	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg	Placebo	Tofacitinib 10 mg

		to ganger daglig		to ganger daglig
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Remisjon ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Klinisk respons ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N=antall pasienter i analysesettet.

a. Primært endepunkt: Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en Mayo-skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningssubskår på 0.

b. Viktigste sekundære endepunkt: Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som Mayo-endoskopisubskår på 0 (normal eller inaktiv sykdom) eller 1 (erytem, redusert vaskulært mønster).

c. Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som en Mayo-endoskopisubskår på 0.

d. Klinisk respons ble definert som en reduksjon fra baseline i Mayo-skår på ≥ 3 poeng og ≥ 30 %, med en medfølgende reduksjon i subskår for rektal blødning på ≥ 1 poeng eller absolutt subskår for rektal blødning på 0 eller 1.

I begge undergrupper av pasienter, med eller uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer, oppnådde en større andel pasienter remisjon og forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ved uke 8 ved behandling med tofacitinib 10 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo. Denne behandlingsforskjellen var konsistent mellom de 2 undergruppene (tabell 24).

Tabell 24. Andel pasienter som tilfredsstilte primære og viktigste sekundære effektendepunkter i uke 8 av behandlingsundergrupper med TNF-hemmer (OCTAVE induction study 1 og OCTAVE induction study 2, sentral endoskopiavlesning)

OCTAVE induction study 1		
Endepunkt	Placebo N = 122	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig N = 476
Remisjon ^a		
Med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c		
Med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE induction study 2		
Endepunkt	Placebo N = 112	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig N = 429
Remisjon ^a		
Med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c		
Med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF=tumornekrosefaktor; N=antall pasienter i analysesettet.

- a. Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en Mayo-skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningssubskår på 0.
- b. Inkludert TNF-hemmer-naive pasienter
- c. Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som Mayo-endoskopisubskår på 0 (normal eller inaktiv sykdom) eller 1 (erytem, redusert vaskulært mønster).

Så tidlig som i uke 2, ved første planlagte studiebesøk, og ved hvert besøk deretter ble signifikante forskjeller observert mellom tofacitinib 10 mg to ganger daglig og placebo i endringen fra baseline i rektal blødning og avføringsfrekvens, samt partiell Mayo-skår.

Vedlikehold (OCTAVE Sustain)

Pasienter som fullførte 8 uker i 1 av induksjonsstudiene, og som oppnådde klinisk respons, ble randomisert på nytt i OCTAVE Sustain. Etthundreog syttini (179) av 593 (30,2 %) pasienter var i remisjon ved baseline av OCTAVE Sustain.

Det primære endepunktet i OCTAVE Sustain var andelen pasienter i remisjon i uke 52. De 2 viktigste sekundære endepunktene var andelen pasienter med forbedring av endoskopisk utseende i uke 52, og andelen pasienter med varig remisjon uten kortikosteroider i både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baseline av OCTAVE Sustain.

En signifikant større andel pasienter i behandlingsgruppene med tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig oppnådde følgende endepunkter i uke 52 sammenlignet med placebo: remisjon, forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen, normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen, vedlikehold av klinisk respons, remisjon blant pasienter som var i remisjon ved baseline og varig remisjon uten kortikosteroider i både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baseline, som vist i tabell 25.

Tabell 25: Andel pasienter som tilfredsstillende effektendepunkter i uke 52 (OCTAVE sustain)

Endepunkt	Sentral endoskopiavlesning			Lokal endoskopiavlesning		
	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N = 198	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig N = 197	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N = 198	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig N = 197
Remisjon ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Vedlikehold av klinisk respons ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remisjon blant pasienter som var i remisjon ved baseline ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Varig remisjon uten kortikosteroider ved både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baseline ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Remisjon uten kortikosteroider blant pasienter som fikk kortikosteroider ved	10,9 %	27,7 %†	27,6 %†	13,9 %	32,7 %†	31,0 %†

baseline ^{a,g}					
-------------------------	--	--	--	--	--

* p<0,0001; **p<0,001; †p<0,05 for tofacitinib versus placebo.

N=antall pasienter i analysesettet.

- Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en Mayo-skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningssubskår på 0.
- Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som Mayo-endoskopisubskår på 0 (normal eller inaktiv sykdom) eller 1 (erytem, redusert vaskulært mønster).
- Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som en Mayo-endoskopisubskår på 0.
- Vedlikehold av klinisk respons ble definert ved reduksjon fra induksjonsstudien (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) i Mayo-skår fra baseline på ≥ 3 poeng og $\geq 30\%$, med en medfølgende reduksjon i rektalblødningssubskår på ≥ 1 poeng eller rektalblødningssubskår på 0 eller 1. Pasienter måtte vise klinisk respons ved baseline av vedlikeholdsstudien OCTAVE Sustain.
- Varig remisjon uten kortikosteroider ble definert som å være i remisjon og ikke ta kortikosteroider i minst 4 uker før besøket i både uke 24 og uke 52.
- N=59 for placebo, N=65 for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, N=55 for tofacitinib 10 mg to ganger daglig.
- N=101 for placebo, N=101 for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, N=87 for tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

I begge undergrupper av pasienter, med eller uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer, oppnådde en større andel pasienter som ble behandlet med enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig følgende endepunkter i uke 52 av OCTAVE Sustain sammenlignet med placebo: remisjon, forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen eller varig remisjon uten kortikosteroider i både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baseline (tabell 26). Denne behandlingsforskjellen fra placebo var lik for tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig i undergruppen av pasienter uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer. I undergruppen av pasienter med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer var den observerte behandlingsforskjellen fra placebo numerisk større for tofacitinib 10 mg to ganger daglig enn tofacitinib 5 mg to ganger daglig, med 9,7 til 16,7 prosentpoeng for de primære og de viktigste sekundære endepunktene.

Tabell 26: Andel pasienter som tilfredsstillte de primære og viktigste sekundære effektendepunktene i uke 52 av behandlingsundergruppe med TNF-hemmer (OCTAVE sustain, sentral endoskopiavlesning)

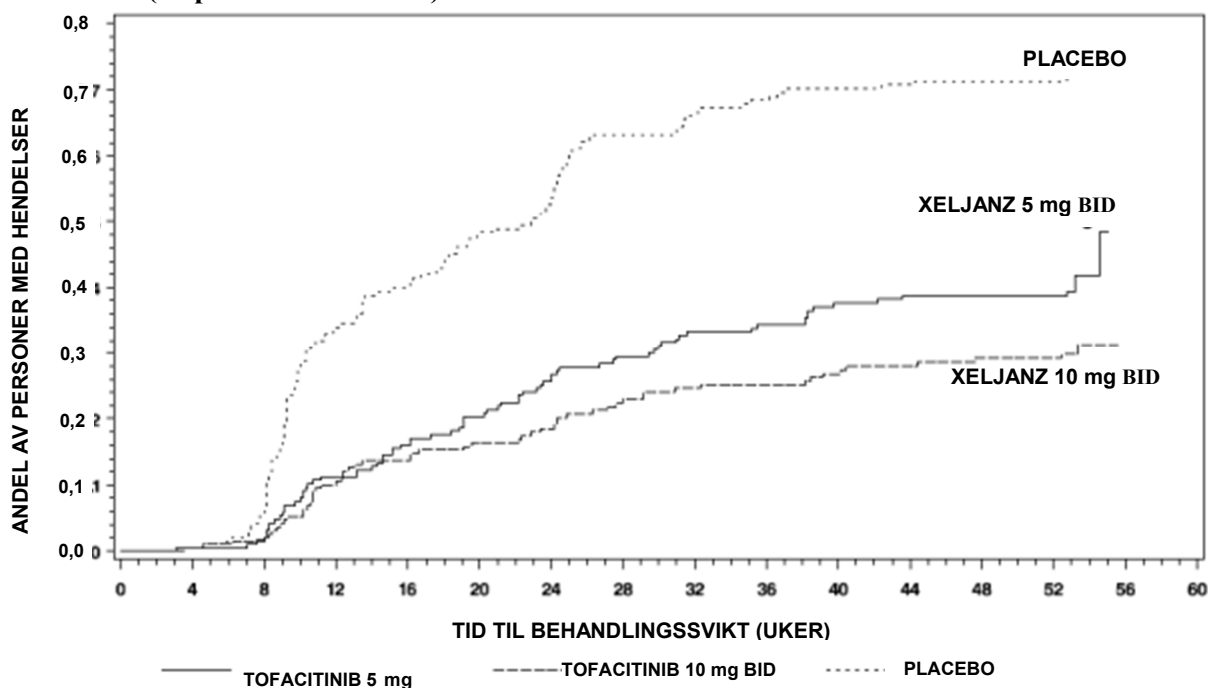
Endepunkt	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N = 198	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig N = 197
Remisjon^a			
Med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen^c			
Med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer ^b	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Varig remisjon uten kortikosteroider i både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baseline^d			
Med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer ^b	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF=tumornekrosefaktor; N=antall pasienter i analysesettet.

- Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en Mayo-skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningssubskår på 0.
- Inkludert TNF-hemmer-naive pasienter
- Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som Mayo-endoskopisubskår på 0 (normal eller inaktiv sykdom) eller 1 (erytem, redusert vaskulært mønster).
- Varig remisjon uten kortikosteroider ble definert som å være i remisjon og ikke ta kortikosteroider i minst 4 uker før besøket i både uke 24 og uke 52.

Andel pasienter i begge tofacitinib-gruppene som hadde behandlingssvikt var lavere sammenlignet med placebo på alle tidspunkter så tidlig som uke 8, det første tidspunktet da behandlingssvikt ble vurdert, som vist i figur 2.

Figur 2. Tid til behandlingssvikt i vedlikeholdsstudie OCTAVE sustain (Kaplan-Meier-kurver)



$p < 0,0001$ for tofacitinib 5 mg to ganger daglig versus placebo.

$p < 0,0001$ for tofacitinib 10 mg to ganger daglig versus placebo.

BID=to ganger daglig

Behandlingssvikt ble definert som en økning i Mayo-skår på ≥ 3 poeng fra baseline i vedlikeholdsstudien, fulgt av en økning i rektalblødningssubskår på ≥ 1 poeng og en økning av endoskopisubskår på ≥ 1 poeng, som gir en absolutt endoskopisubskår på ≥ 2 etter en minimumsbehandling på 8 uker i studien.

Helse- og livskvalitetsrelaterte resultater

Tofacitinib 10 mg to ganger daglig viste større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo i skår for fysisk komponent sammendrag (PCS) og psykisk komponent sammendrag (MCS), og i alle 8 områdene av SF-36 i induksjonsstudiene (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). I vedlikeholdsstudien (OCTAVE Sustain) var det en lenger varighet av forbedringene ved tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo i PCS- og MCS-skår, og i alle 8 områdene av SF-36 i uke 24 og uke 52.

Tofacitinib 10 mg to ganger daglig ga større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo i uke 8 totalt, og i alle 4 område-skår i spørreskjemaet om inflammatorisk tarmsykdom (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (tarmsymptomer, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon) i induksjonsstudiene (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). I vedlikeholdsstudien (OCTAVE Sustain) var det en lenger varighet av forbedringene ved tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo totalt og i alle 4 område-skår i IBDQ i uke 24 og uke 52.

Forbedringer ble også observert i EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) og i forskjellige områder i spørreskjemaet om arbeidsproduktivitet og aktivitetssvikt (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC) i både induksjons- og vedlikeholdsstudiene sammenlignet med placebo.

Åpen forlengelsesstudie (OCTAVE Open)

Pasienter som ikke oppnådde klinisk respons i én av induksjonsstudiene (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) etter 8 uker med tofacitinib 10 mg to ganger daglig fikk være med i en åpen

forlengelsesstudie (OCTAVE Open). Etter ytterligere 8 uker med tofacitinib 10 mg to ganger daglig i OCTAVE Open oppnådde 53 % (154/293) av pasientene klinisk respons, og 14 % (42/293) av pasientene oppnådde remisjon.

Pasienter som oppnådde klinisk respons i én av induksjonsstudiene (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) med tofacitinib 10 mg to ganger daglig, men som fikk behandlingssvikt etter en dosereduksjon til tofacitinib 5 mg to ganger daglig, eller etter behandlingsavbrudd i OCTAVE Sustain (f.eks. at de ble randomisert til placebo), fikk dosen økt til tofacitinib 10 mg to ganger daglig i OCTAVE Open. Etter 8 uker med tofacitinib 10 mg to ganger daglig i OCTAVE Open ble remisjon oppnådd hos 35 % (20/58) av pasientene som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig i OCTAVE Sustain, og hos 40 % (40/99) av pasientene med doseringsavbrudd i OCTAVE Sustain. Ved måned 12 i OCTAVE Open oppnådde henholdsvis 52 % (25/48) og 45 % (37/83) av disse pasientene remisjon.

Ved måned 12 i studien OCTAVE Open forble 74 % (48/65) av pasientene som oppnådde remisjon ved slutten av studien OCTAVE Sustain ved behandling med enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig, i remisjon mens de fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tofacitinib i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved andre sjeldnere typer juvenil idiopatisk artritt og ved ulcerøs kolitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil PsA

Tofacitinib fase 3-programmet for JIA består av én fullført fase 3-studie (studien JIA-I (A3921104)) og én pågående langvarig forlengelsesstudie (LTE) (A3921145). I disse studiene var følgende JIA-undergrupper inkludert: pasienter med enten RF-positiv eller RF-negativ polyartritt, forlenget oligoartritt, systemisk JIA med aktiv artritt og ingen nåværende systemiske symptomer (kalt pJIA-datasett) og to separate undergrupper med pasienter med juvenil PsA og entesittrelatert artritt (ERA). pJIA-effektpopulasjonen inkluderer imidlertid bare undergrupper med enten RF-positiv eller RF-negativ polyartritt eller forlenget oligoartritt. Inkonklusive resultater er sett i undergruppen med pasienter med systemisk JIA med aktiv artritt og ingen nåværende systemiske symptomer. Pasienter med juvenil PsA er inkludert som en separat effektundergruppe. ERA-pasienter er ikke inkludert i effektanalysen.

Alle kvalifiserte pasienter i studien JIA-I fikk i en åpen fase 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig eller vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig i 18 uker (innkjøringsfase). Pasienter som oppnådde minst JIA ACR30-respons på slutten av den åpne fasen, ble randomisert (1:1) til enten aktiv 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter, aktiv tofacitinib mikstur, oppløsning eller placebo i den 26 uker lange dobbeltblindede, placebokontrollerte fasen. Pasienter som ikke oppnådde en JIA ACR30-respons på slutten av den åpne innkjøringsfasen eller som fikk én enkeltepisode av sykdomsoppblussing på et hvilket som helst tidspunkt, ble tatt ut av studien. Totalt 225 pasienter ble registrert i den åpne innkjøringsfasen. Av disse var 173 (76,9 %) pasienter kvalifisert til å bli randomisert i den dobbeltblindede fasen til enten aktiv 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter eller vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig (n = 88) eller placebo (n = 85). Det var 58 (65,9 %) pasienter i tofacitinib-gruppen og 58 (68,2 %) pasienter i placebogruppen som fikk MTX i den dobbeltblinde fasen, noe som var tillatt, men ikke påkrevd i henhold til protokollen.

Det var 133 pasienter med pJIA (RF-positiv eller RF-negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og 15 pasienter med juvenil PsA randomisert i den dobbeltblindede fasen av studien og inkludert i effektanalysene presentert nedenfor.

Tegn og symptomer

En signifikant mindre andel av pasientene med pJIA i studien JIA-I behandlet med 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig eller vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig hadde sykdomsoppblussing ved uke 44 sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. En signifikant større andel av pasientene med pJIA behandlet med 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter eller tofacitinib mikstur, oppløsning oppnådde JIA ACR30-, ACR50- og ACR70-respons sammenlignet med pasienter behandlet med placebo ved uke 44 (tabell 27).

Forekomsten av sykdomsoppblussing og JIA ACR30-/ACR50-/ACR70-resultater var i favør av 5 mg tofacitinib to ganger daglig sammenlignet med placebo på tvers av undertypene RF-positiv polyartritt, RF-negativ polyartritt, forlenget oligoartritt og jPsA JIA og var i samsvar med forekomsten for den generelle studiepopulasjonen.

Forekomsten av sykdomsoppblussing og JIA ACR30-/ACR50-/ACR70-resultater var i favør av 5 mg tofacitinib to ganger daglig sammenlignet med placebo for pJIA-pasienter som fikk 5 mg tofacitinib to ganger daglig med samtidig bruk av MTX på dag 1 (n = 101 (76 %)), og pasienter som fikk tofacitinib som monoterapi (n = 32 (24 %)). I tillegg var forekomsten av sykdomsoppblussing og ACR30-/ACR50-/ACR70-resultater også i favør av 5 mg tofacitinib to ganger daglig sammenlignet med placebo for pJIA-pasienter som tidligere hadde fått bDMARD (n = 39 (29 %)), og pasienter som ikke tidligere hadde fått bDMARD (n = 94 (71 %)).

Ved uke 2 i den åpne innkjøringsfasen i studien JIA-I var JIA ACR30-responsen hos pasienter med pJIA 45,03 %.

Tabell 27: Primære og sekundære effektendepunkter hos pasienter med pJIA ved uke 44* i studien JIA-I (alle p-verdier <0,05)

Primært endepunkt (kontrollert for type I-feil)	Behandlingsgruppe	Forekomst	Forskjell (%) fra placebo (95 % KI)
Forekomst av sykdomsoppblussing	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Sekundære endepunkter (kontrollert for type I-feil)	Behandlingsgruppe	Respons-rate	Forskjell (%) fra placebo (95 % KI)
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67)	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67)	55 %	17,4 (0,65, 34,0)
	Placebo (N = 66)	38 %	
Sekundært endepunkt (kontrollert for type I-feil)	Behandlingsgruppe	Minste kvadraters gjennomsnitt (SEM)	Forskjell fra placebo (95 % KI)

Endring fra baseline i den dobbeltblindede fasen for CHAQ-indeks for funksjonsnedsettelse	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Placebo (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = spørreskjema for vurdering av barns helsetilstand; KI = konfidensintervall; JIA = juvenil idiopatisk artritt; n = antall pasienter med observasjoner ved kontroll; N = totalt antall pasienter; SEM = standardfeil for gjennomsnitt

* Den 26 uker lange dobbeltblinde fasen er fra uke 18 til uke 44 fra og med randomiseringsdagen.

Endepunkter kontrollert for type I-feil testes i denne rekkefølgen: Sykdomsoppblussing, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ-indeks for funksjonsnedsettelse.

I den dobbeltblindede fasen viste hver av komponentene i JIA ACR-responsen større forbedring fra baseline for den åpne studiefasen (dag 1) ved uke 24, og ved uke 44 for pasienter med pJIA behandlet med tofacitinib mikstur, oppløsning dosert som 5 mg to ganger daglig eller vektbasert ekvivalent to ganger daglig sammenlignet med pasienter som fikk placebo i studien JIA-I.

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

Endringer i fysisk funksjon i studien JIA-I ble målt med CHAQ-indeksen for funksjonsnedsettelse. Gjennomsnittlig endring fra baseline i den dobbeltblindede fasen for CHAQ-indeksen for funksjonsnedsettelse hos pasienter med pJIA var signifikant lavere i gruppen som fikk 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig eller vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig sammenlignet med placebo ved uke 44 (tabell 27). Gjennomsnittlig endring fra baseline i den dobbeltblindede fasen for resultatene av CHAQ-indeksen for funksjonsnedsettelse var i favør av 5 mg tofacitinib to ganger daglig sammenlignet med placebo på tvers av undertypene RF-positiv polyartritt, RF-negativ polyartritt, forlenget oligoartritt og jPsA JIA og var i samsvar med endringen for den generelle studiepopulasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen til tofacitinib karakteriseres av rask absorpsjon (høyeste plasmakonsentrasjon oppnås innen 0,5–1 time), rask eliminering (halveringstid på ~3 timer) og systemisk eksponering som øker proporsjonalt med dosen. Likevekts («Steady state»)-konsentrasjoner oppnås etter 24–48 timer med minimal akkumulering etter administrering to ganger daglig.

Absorpsjon og distribusjon

Tofacitinib absorberes godt og har en oral biotilgjengelighet på 74 %. Samtidig administrering av tofacitinib med et fettrikt måltid førte ikke til noen endringer i AUC, mens C_{max} ble redusert med 32 %. I kliniske studier ble tofacitinib administrert uten hensyn til måltider.

Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet på 87 l. Cirka 40 % av sirkulerende tofacitinib er bundet til plasmaproteiner. Tofacitinib binder seg hovedsakelig til albumin og ser ikke ut til å binde seg til α 1-syre-glykoprotein. Tofacitinib distribueres likt mellom røde blodceller og plasma.

Biotransformasjon og eliminering

Clearancemekanismer for tofacitinib er cirka 70 % levermetabolisme og 30 % renal utskillelse av modersubstansen. CYP3A4 står for hoveddelen av metabolismen av tofacitinib, mens CYP2C19 står for en liten del. I en klinisk studie med radioaktiv sporing, representerte 65 % av den totale sirkulerende radioaktiviteten uendret virkestoff, mens de resterende 35 % ble tilskrevet 8 metabolitter der hver av dem utgjorde mindre enn 8 % av total radioaktivitet. Alle metabolitter har vært observert i dyrearter og predikeres å være minst 10 ganger mindre potente enn tofacitinib når det gjelder JAK1/3-hemming. Det ble ikke registrert evidens på stereokonversjon i humane prøver. Den farmakologiske aktiviteten til tofacitinib tilskrives modersubstansen. *In vitro* er tofacitinib et substrat for MDR1, men ikke for brystkreft-resistensprotein (BCRP), OATP1B1/1B3, eller OCT1/2.

Farmakokinetikk hos pasienter

Den enzymatiske aktiviteten til CYP-enzymet er redusert hos RA-pasienter pga. kronisk inflammasjon. Hos RA-pasienter varierer ikke oral clearance av tofacitinib-doser over tid, noe som indikerer at behandlingen med tofacitinib ikke normaliserer CYP-enzymaktivitet.

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk hos RA-pasienter indikerte at systemisk eksponering (AUC) av tofacitinib i ytterpunktene for kroppsvekt (40 kg, 140 kg) var liknende (innenfor 5 %) som for en pasient på 70 kg. Eldre pasienter på 80 år ble estimert til å ha mindre enn 5 % høyere AUC sammenlignet med gjennomsnittsalderen på 55 år. Kvinner ble estimert til å ha 7 % lavere AUC sammenlignet med menn. De tilgjengelige dataene har også vist at det ikke er noen store forskjeller i tofacitinib AUC mellom pasienter med svart og hvit hudfarge og de med asiatisk avstamning. Et tilnærmet lineært forhold mellom kroppsvekt og distribusjonsvolum ble observert, noe som førte til høyere toppverdi (C_{max}) og lavere bunnverdi (C_{min}) hos lettere pasienter. Denne forskjellen regnes imidlertid ikke for å være klinisk relevant. Variabiliteten i tofacitinib AUC fra person til person (variasjonskoeffisient uttrykt i prosent) er vurdert å være cirka 27 %.

Resultater fra analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk hos pasienter med aktiv PsA, moderat til alvorlig UC eller AS samsvarer med resultater fra pasienter med RA.

Nedsatt nyrefunksjon

Personer med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) hadde hhv. 37 %, 43 % og 123 % høyere AUC sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Hos personer med terminal nyresvikt (end-stage renal disease; ESRD) bidro dialysebehandling relativt lite til total clearance av tofacitinib. Etter en enkeltdose på 10 mg var gjennomsnittlig AUC, basert på konsentrasjoner målt hos personer med ESRD på en dag uten dialysebehandling, cirka 40 % høyere (90 % konfidensintervaller: 1,5–95 %) sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. I kliniske studier ble tofacitinib ikke evaluert hos pasienter med baseline kreatininclearanceverdier (estimert med Cockcroft-Gault likning) som var lavere enn 40 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde hhv. 3 % og 65 % høyere AUC sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. I kliniske studier ble tofacitinib ikke evaluert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2 og 4.4) eller hos pasienter som testet positivt på hepatitt B eller C.

Interaksjoner

Tofacitinib er ikke en hemmer eller induktor av CYP'er (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og er ikke en hemmer av UGT'er (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er ikke en hemmer av MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, eller MRP ved konsentrasjoner av klinisk betydning.

Sammenligning av farmakokinetikken til depotformuleringer og filmdrasjerte formuleringer

Tofacitinib 11 mg depottabletter én gang daglig har vist seg å ha tilsvarende farmakokinetikk (AUC og C_{max}) som tofacitinib 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter med juvenil idiopatisk artritt

Farmakokinetisk populasjonsanalyse basert på resultater fra både 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig og vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig indikerte at det var en reduksjon i både clearance og distribusjonsvolum for tofacitinib med synkende kroppsvekt hos JIA-pasienter. De tilgjengelige dataene indikerte at det ikke var noen klinisk relevante forskjeller i eksponering for tofacitinib (AUC) ut fra alder, rase, kjønn, pasienttype eller alvorlighetsgrad av sykdom ved baseline. Variabiliteten fra person til person (variasjonskoeffisient uttrykt i prosent) i (AUC) er vurdert å være cirka 24 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det observert effekter på immunforsvaret og det hematopoietiske systemet som ble tilskrevet de farmakologiske egenskapene (JAK-hemming) til tofacitinib. Sekundære effekter fra immunsuppresjon, f.eks. bakterie- og virusinfeksjoner og lymfom, ble observert ved klinisk relevante doser. Lymfom ble observert hos 3 av 8 voksne aper ved 6 eller 3 ganger det kliniske eksponeringsnivået av tofacitinib (ubundet AUC hos mennesker ved en dose på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig) og hos 0 av 14 unge aper ved 5 eller 2,5 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Eksponering hos aper ved dosenivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) for lymfomene var omtrent 1 eller 0,5 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Andre funn ved doser som overskred human eksponering inkluderte effekter på lever og gastrointestinalsystemet.

Tofacitinib er ikke mutagent eller gentoksisk basert på resultatene fra en rekke *in vitro*- og *in vivo*-tester for genmutasjoner og kromosomavvik.

Tofacitinibs karsinogene potensiale ble undersøkt i en 6 måneder lang studie på rasH2 transgen karsinogenitet hos mus og en 2 år lang studie på karsinogenitet hos rotter. Tofacitinib var ikke karsinogent hos mus ved eksponeringer på opptil 38 eller 19 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Benigne testikulære interstitielle (Leydig) celletumorer ble observert hos rotter: benigne Leydig-celletumorer hos rotter er ikke forbundet med en risiko for Leydig-celletumorer hos mennesker. Hibernomer (malignitet i brunt fettvev) ble observert hos hunnrotter ved eksponering på større enn eller lik 83 eller 41 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Benigne thymomer ble observert hos hunnrotter ved 187 eller 94 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig.

Tofacitinib viste seg å være teratogent hos rotter og kaniner og å påvirke fertilitet hos hunnrotter (reduisert graviditetsfrekvens; redusert antall gule legemer, implantasjonssteder og levedyktige fostre; og en økning i tidlige resorpsjoner), fødsel og peri-/postnatal utvikling. Tofacitinib hadde ingen effekter på fertilitet, sædmotilitet eller sædkonsentrasjon hos hanner. Tofacitinib ble utskilt i melk hos lakterende rotter i konsentrasjoner som var ca. 2 ganger høyere enn serumkonsentrasjonen fra 1 til 8 timer etter at dosen ble tatt. I studier utført på unge rotter og aper var det ingen tofacitinib-relaterte effekter på skjelettutviklingen hos hanner eller hunner ved eksponeringer tilsvarende de som oppnås ved godkjente doser hos mennesker.

Ingen tofacitinib-relaterte funn ble observert i studier på unge dyr som indikerer en høyere følsomhet hos pediatriske populasjoner sammenlignet med voksne. I fertilitetsstudien av unge rotter ble det ikke observert bevis for utviklingstoksisitet, effekter på seksuell modning eller bevis for reproduksjonstoksisitet (parring og fertilitet) etter kjønnsmodning. I studier av unge rotter i 1 måned og unge aper i 39 uker ble det observert tofacitinib-relaterte effekter på immunologiske og hematologiske parametere som var i samsvar med hemming av JAK1/3 og JAK2. Disse effektene var reversible og i samsvar med de som også ble observert hos voksne dyr ved lignende eksponeringsnivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Laktosemonohydrat
KrySSKarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose 6cP (E464)
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat
Makrogol 3350
Triacetin
FD&C Blå nr. 2/Indigokarmin aluminiumlakk (E132) (kun 10 mg styrke)
FD&C Blå nr. 1/Briljantblå FCF aluminiumlakk (E133) (kun 10 mg styrke)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tablett

HDPE-bokser med tørkemiddel (silikagel) og barnesikret polypropylenlokk som inneholder 60 eller 180 filmdrasjerte tablett.

Blisterbrett av aluminiumsfolie/PVC med bakside av aluminiumsfolie, som inneholder 14 filmdrasjerte tablett. Hver pakning inneholder 56, 112 eller 182 filmdrasjerte tablett.

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tablett

HDPE-bokser med tørkemiddel (silikagel) og barnesikret polypropylenlokk som inneholder 60 eller 180 filmdrasjerte tablett.

Blisterbrett av aluminiumsfolie/PVC med bakside av aluminiumsfolie, som inneholder 14 filmdrasjerte tablett. Hver pakning inneholder 56, 112 eller 182 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2017

Dato for siste fornyelse: 4. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 11 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 11 mg depottablett inneholder tofacitinibsitrat, tilsvarende 11 mg tofacitinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver depottablett inneholder 152,23 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Rosa, oval tablett med ca. gjennomsnittsmål på 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (lengde × bredde × tykkelse) med drillet hull i den ene enden av tablettbåndet og «JKI 11» trykt på den ene siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Revmatoid artritt

Tofacitinib i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er) (se pkt. 5.1). Tofacitinib kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Psoriasisartritt

Tofacitinib i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) (se pkt. 5.1).

Ankyloserende spondylitt

Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av spesialist som har erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander der tofacitinib er indisert.

Dosering

Revmatoid artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt

Den anbefalte dosen er én 11 mg depottablett én gang daglig, og dosen bør ikke overskrides.

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk med MTX.

Se tabell 1 for informasjon om bytte mellom tofacitinib filmdrasjerte tabletter og tofacitinib depottabletter.

Tabell 1: Bytte mellom tofacitinib filmdrasjerte tabletter og tofacitinib depottabletter

Bytte mellom tofacitinib 5 mg filmdrasjerte tabletter og tofacitinib 11 mg depottabletter ^a	Tofacitinib 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig og tofacitinib 11 mg depottabletter én gang daglig kan byttes mellom hverandre på dagen etter den siste dosen med en av tablettformuleringene.
--	--

^a Se pkt. 5.2 for sammenligning av farmakokinetikken til depotformuleringer og filmdrasjerte formuleringer.

Midlertidig seponering og avslutning av behandling

Dersom en pasient får en alvorlig infeksjon skal behandling med tofacitinib seponeres midlertidig frem til infeksjonen er under kontroll.

Midlertidig seponering kan være nødvendig for å håndtere doserelaterte unormale funn i laboratorieprøver, inkludert lymfopeni, nøytropeni og anemi. Som beskrevet i Tabell 2, 3 og 4 under, vil alvorligheten av de unormale funnene i laboratorieprøvene bestemme om man skal seponere midlertidig eller avslutte behandlingen (se pkt. 4.4).

Det anbefales at behandling ikke initieres hos pasienter med en absolutt lymfocytverdi (ALC) lavere enn 750 celler/mm³.

Tabell 2: Lav absolutt lymfocytverdi

Lav absolutt lymfocytverdi (ALC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (celler/mm ³)	Anbefaling
ALC høyere enn eller lik 750	Dosen bør opprettholdes.
ALC 500-750	Ved vedvarende reduksjon i dette området (2 etterfølgende verdier i dette området ved rutinetesting), anbefales midlertidig seponering av tofacitinib 11 mg depottablett. Når ALC er høyere enn 750, gjenopptas behandlingen på en klinisk hensiktsmessig måte.
ALC lavere enn 500	Dersom laboratorieverdien bekreftes ved gjentatt testing innen 7 dager, bør behandlingen avsluttes.

Det anbefales at behandling ikke initieres hos pasienter med et absolutt nøytrofiltall (ANC) lavere enn 1000 celler/mm³.

Tabell 3: Lavt absolutt nøytrofittall

Lavt absolutt nøytrofittall (ANC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (celler/mm³)	Anbefaling
ANC høyere enn 1000	Dosen bør opprettholdes.
ANC 500–1000	Ved vedvarende reduksjon i dette området (2 etterfølgende verdier i dette området ved rutinetesting), anbefales midlertidig seponering av tofacitinib 11 mg depottablett. Når ANC er høyere enn 1000, gjenopptas behandlingen på en klinisk hensiktsmessig måte.
ANC lavere enn 500	Hvis laboratorieverdien bekreftes ved gjentatt testing innen 7 dager, bør behandlingen avsluttes.

Det anbefales at behandling ikke initieres hos pasienter med hemoglobinverdier lavere enn 9 g/dl.

Tabell 4: Lav hemoglobinverdi

Lav hemoglobinverdi (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (g/dl)	Anbefaling
Reduksjon på mindre enn eller lik 2 g/dl, og en verdi som er høyere enn eller lik 9,0 g/dl	Dosen bør opprettholdes.
Reduksjon på mer enn 2 g/dl, eller en verdi som er lavere enn 8,0 g/dl (bekreftet ved gjentatt testing)	Midlertidig seponering anbefales inntil hemoglobinverdiene er normalisert.

Interaksjoner

Total daglig dose med tofacitinib bør halveres hos pasienter som får en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (f.eks. ketokonazol) og hos pasienter som får 1 eller flere legemidler samtidig som resulterer i både moderat hemming av CYP3A4 og potent hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol) (se pkt. 4.5), som følger:

- Tofacitinib-dosen skal reduseres til 5 mg filmdrasjert tablett én gang daglig hos pasienter som får 11 mg depottablett én gang daglig.

Doseavbrudd ved AS

Tilgjengelige data tyder på at klinisk forbedring av AS ble observert innen 16 uker etter behandlingsstart med tofacitinib. Fortsatt behandling bør vurderes grundig på nytt hos en pasient som ikke viser noen klinisk forbedring innenfor denne tidsrammen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det kreves ingen dosejustering for pasienter som er 65 år og eldre. Det er begrensede data fra pasienter som er 75 år og eldre. Se pkt. 4.4 for bruk hos pasienter som er 65 år og eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Tabell 5: Dosejustering ved nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon, kategori	Klassifisering	Dosejustering ved nedsatt leverfunksjon for tabletter av ulike styrker
Lett	Child Pugh A	Ingen dosejustering kreves.
Moderat	Child Pugh B	Dosen skal reduseres til 5 mg filmdrasjert tablett én gang daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 11 mg depottablett én gang daglig (se pkt. 5.2).
Alvorlig	Child Pugh C	Tofacitinib skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 6: Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon, kategori	Kreatinin-clearance	Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon for tabletter av ulike styrker
Lett	50 – 80 ml/min	Ingen dosejustering kreves.
Moderat	30 – 49 ml/min	Ingen dosejustering kreves.
Alvorlig (inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse)	< 30 ml/min	Dosen skal reduseres til 5 mg filmdrasjert tablett én gang daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 11 mg depottablett én gang daglig (se pkt. 5.2). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør fortsette med redusert dose også etter hemodialyse (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tofacitinib depotformulering hos barn i alderen 0 til yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tofacitinib tas oralt, med eller uten mat.

Tofacitinib 11 mg depottabletter må svelges hele for å sikre at hele dosen leveres på riktig måte. De skal ikke knuses, deles eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose (TB), alvorlige infeksjoner som sepsis, eller opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tofacitinib bør bare brukes dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige hos:

- pasienter som er 65 år og eldre
- pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (f.eks. eller har vært langtidsrøykere)
- pasienter med risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet)

Bruk hos pasienter som er 65 år og eldre

På bakgrunn av økt risiko for alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt, maligniteter og dødelighet uansett årsak ved bruk av tofacitinib hos pasienter som er 65 år og eldre, bør tofacitinib kun brukes hos disse pasientene dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig (se ytterligere detaljer under i pkt. 4.4 og 5.1).

Kombinasjon med andre behandlinger

Bruk av tofacitinib er ikke undersøkt og bør unngås i kombinasjon med biologiske legemidler som TNF-antagonister, interleukin (IL)-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, monoklonale antistoffer mot CD20, IL-17-antagonister, IL-12-/IL-23-antagonister, anti-integriner, selektive kostimulerende modulatorer og potente immunsuppressiva som azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus pga. en mulig risiko for økt immunsuppresjon og økt infeksjonsfare.

Det var en høyere insidens av bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med tofacitinib og MTX, sammenlignet med tofacitinib som monoterapi i kliniske studier med RA.

Bruk av tofacitinib i kombinasjon med fosfodiesterase 4-hemmere er ikke undersøkt i kliniske studier med tofacitinib.

Venøs tromboembolisme

Det er observert alvorlige hendelser av venøs tromboembolisme, inkludert lungeemboli, hvorav noen med dødelig utfall, samt dyp venetrombose, hos pasienter som tar tofacitinib. I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med revmatoid artritt i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor ble det observert en doseavhengig økt risiko for venøs tromboembolisme der tofacitinib ble sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I en eksplorativ post hoc-analyse i denne studien ble det observert hyppigere forekomst av påfølgende venøs tromboembolisme hos pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, behandlet med tofacitinib, og som etter 12 måneders behandling hadde et D-dimernivå på $\geq 2 \times$ ULN versus pasienter med et D-dimernivå på $< 2 \times$ ULN. Dette var ikke tydelig hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Tolkning begrenses av det lave antallet hendelser av venøs tromboembolisme og den begrensede tilgjengeligheten av D-dimertesting (kun vurdert ved baseline, måned 12 og ved studieslutt). Hos pasienter som ikke hadde venøs tromboembolisme i løpet av studien, ble gjennomsnittlige D-dimernivåer signifikant redusert ved måned 12 i forhold til baseline på tvers av alle behandlingsgrupper. Det ble imidlertid observert D-dimernivåer på $\geq 2 \times$ ULN ved måned 12 hos cirka 30 % av pasientene uten påfølgende hendelser av venøs tromboembolisme, noe som indikerer begrenset spesifisitet av D-dimertesting i denne studien.

Hos pasienter med risikofaktorer for MACE eller malignitet (se også pkt. 4.4 “Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE)” og “Malignitet”) bør tofacitinib bare brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige.

Hos pasienter med andre risikofaktorer for venøs tromboembolisme enn risikofaktorer for MACE eller malignitet, bør tofacitinib brukes med forsiktighet. Andre risikofaktorer for venøs tromboembolisme enn risikofaktorer for MACE eller malignitet inkluderer tidligere venøs tromboembolisme, pasienter

som gjennomgår større kirurgiske inngrep, immobilisering, bruk av hormonelle kombinasjonsantikonseptiva eller hormonell substitusjonsbehandling, samt arvelig koagulasjonsforstyrrelse. Pasienter bør evalueres regelmessig under tofacitinib-behandlingen for å vurdere om det er endringer i risikoen for venøs tromboembolisme.

Det bør vurderes å teste D-dimernivåer etter cirka 12 måneders behandling hos RA-pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme. Hvis resultatet fra D-dimertesting er $\geq 2 \times \text{ULN}$, skal det fastslås at kliniske fordeler oppveier risikoene før det tas en beslutning om å fortsette behandlingen med tofacitinib.

Pasienter med tegn og symptomer på venøs tromboembolisme skal undersøkes umiddelbart, og tofacitinib skal seponeres hos pasienter med mistenkt venøs tromboembolisme, uavhengig av dose eller indikasjon.

Retinal venetrombose

Retinal venetrombose (RVT) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tofacitinib (se pkt. 4.8). Pasientene bør rådes til umiddelbart å oppsøke medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer som tyder på RVT.

Alvorlige infeksjoner

Det har vært rapportert om alvorlige og noen ganger dødelige infeksjoner pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive fungale, virale eller andre opportunistiske patogener hos pasienter som får tofacitinib (se pkt. 4.8). Risiko for opportunistiske infeksjoner er høyere i asiatiske geografiske regioner (se pkt. 4.8). Pasienter med revmatoid artritt som tar kortikosteroider kan være predisponert for infeksjon.

Behandling med tofacitinib skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert lokaliserte infeksjoner.

Risiko og nytte med behandlingen bør vurderes før oppstart med tofacitinib hos pasienter:

- med tilbakevendende infeksjoner,
- som tidligere har hatt en alvorlig eller opportunistisk infeksjon,
- som har bodd i eller reist i områder med endemisk mykose,
- som har underliggende sykdommer som kan gjøre dem predisponert for infeksjon,

Pasienter bør monitoreres nøye for utvikling av tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling med tofacitinib. Behandlingen skal avbrytes dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, en opportunistisk infeksjon eller sepsis. En pasient som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med tofacitinib, bør umiddelbart gjennomgå fullstendig diagnostisk testing tilpasset pasienter med nedsatt immunforsvar. Egnede antimikrobiell behandling bør igangsettes, og pasienten bør gis tett oppfølging.

Siden det generelt er høyere insidens av infeksjoner hos eldre og hos diabetikere, bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre og pasienter med diabetes (se pkt. 4.8). Hos pasienter som er 65 år og eldre bør tofacitinib bare brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelig (se pkt. 5.1).

Infeksjonsrisikoen kan være høyere ved økende grad av lymfopeni, og det bør tas hensyn til lymfocytverdiene når man vurderer hver enkelt pasients infeksjonsrisiko. Seponerings- og overvåkingskriterier for lymfopeni er omtalt i pkt. 4.2.

Tuberkulose

Risiko og nytte av behandlingen bør vurderes før tofacitinib-behandling initieres hos pasienter:

- som har vært eksponert for TB,
- som har bodd i eller reist i områder med endemisk TB.

Pasienter bør vurderes og testes for latent eller aktiv infeksjon i henhold til gjeldende retningslinjer før og under bruk av tofacitinib.

Pasienter med latent TB, og som tester positivt, bør behandles med standard antimykobakteriell behandling før bruk av tofacitinib.

Antituberkulosebehandling bør også vurderes før bruk av tofacitinib hos pasienter som tester negativt for TB men har en sykehistorie med latent eller aktiv TB og hvor et tilstrekkelig behandlingsforløp ikke kan bekreftes, samt hos de som tester negativt men har risikofaktorer for TB-infeksjon. Det er anbefalt å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av TB ved beslutninger om eventuell oppstart av antituberkulosebehandling for individuelle pasienter. Pasientene bør overvåkes nøye for utvikling av tegn og symptomer på TB, dette gjelder også pasienter som har testet negativt for latent TB-infeksjon før oppstart av behandling.

Reaktivering av virus

Reaktivering av virus og tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster) har blitt observert hos pasienter som får tofacitinib (se pkt. 4.8).

Hos pasienter som behandles med tofacitinib ser risikoen for herpes zoster ut til å være forhøyet hos:

- japanske eller koreanske pasienter,
- pasienter med en ALC lavere enn 1000 celler/mm³ (se pkt. 4.2),
- pasienter som har hatt RA lenge og som tidligere har brukt to eller flere biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er),
- pasienter behandlet med 10 mg to ganger daglig.

Påvirkningen av tofacitinib på kronisk reaktivering av virushepatitt er ukjent. Pasienter som testet positivt for hepatitt B eller C ble ekskludert fra kliniske studier. Screening for virushepatitt bør utføres i samsvar med kliniske retningslinjer før oppstart av behandling med tofacitinib.

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (inkludert hjerteinfarkt)

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) er observert hos pasienter som tar tofacitinib.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av hjerteinfarkt med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1). Pasienter som er 65 år og eldre, som er eller har vært langtidsrykere, og pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre kardiovaskulære risikofaktorer bør kun bruke tofacitinib hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 5.1).

Maligniteter og lymfoproliferativ sykdom

Tofacitinib kan påvirke pasientens forsvar mot maligniteter.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av maligniteter, spesielt NMSC, lungekreft og lymfom, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det er også observert NMSC, lungekreft og lymfom hos pasienter behandlet med tofacitinib i andre kliniske studier og etter markedsføring.

Det er observert andre maligniteter hos pasienter behandlet med tofacitinib i kliniske studier og etter markedsføring. Dette inkluderte, men er ikke begrenset til brystkreft, melanom, prostatakreft og pankreaskreft.

Hos pasienter som er 65 år og eldre, som er eller har vært langtidsrøykere, og pasienter med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet bortsett fra vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft), bør tofacitinib kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 5.1). Regelmessige hudundersøkelser anbefales for alle pasienter, og spesielt for de som har en økt risiko for hudkreft (se tabell 8 under pkt. 4.8).

Interstitiell lungesykdom

Det er også anbefalt å utvise forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt kronisk lungesykdom, da disse pasientene kan være mer utsatt for infeksjoner. Tilfeller av interstitiell lungesykdom (der enkelte hadde dødelig utfall) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med tofacitinib i kliniske RA-studier og etter markedsføring, men det er ikke kjent hvilken rolle hemmingen av januskinase (JAK) har spilt i disse tilfellene. Det er kjent at RA-pasienter med asiatisk avstamning har høyere risiko for interstitiell lungesykdom. Forsiktighet bør derfor utvises ved behandling av disse pasientene.

Gastrointestinale perforasjoner

Tilfeller av gastrointestinal perforasjon har blitt rapportert i kliniske studier, selv om betydningen av JAK-hemming i disse tilfellene ikke er kjent. Forsiktighet bør utvises ved bruk av tofacitinib hos pasienter som kan ha økt risiko for gastrointestinal perforasjon (f.eks. pasienter som tidligere har hatt divertikulitt, pasienter som også bruker kortikosteroider og/eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler). Pasienter som får nye tegn og symptomer i abdomen bør undersøkes umiddelbart for tidlig identifikasjon av gastrointestinal perforasjon.

Frakturer

Frakturer har blitt observert hos pasienter behandlet med tofacitinib.

Tofacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for frakturer, som eldre, kvinner og pasienter som bruker kortikosteroider, uavhengig av indikasjon og dosering.

Leverenzymmer

Behandling med tofacitinib ble forbundet med en økt forekomst av forhøyede verdier av leverenzym hos enkelte pasienter (se pkt. 4.8 leverenzymtester). Forsiktighet bør utvises når det vurderes oppstart med tofacitinib-behandling hos pasienter med forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT), særlig dersom man initierer behandlingen i kombinasjon med legemidler med hepatotoksisk potensiale, som MTX. Etter oppstart er det anbefalt å foreta rutinemessig overvåking av levertester og umiddelbart undersøke årsakene til eventuelle forhøyede verdier av leverenzymmer, for å identifisere mulige tilfeller av legemiddelindusert leverskade. Hvis det er mistanke om legemiddelindusert leverskade, bør behandling med tofacitinib avbrytes frem til denne diagnosen er ekskludert.

Overfølsomhet

Tilfeller av overfølsomhet ved bruk av tofacitinib har blitt rapportert etter markedsføring. Det er sett alvorlige allergiske reaksjoner inkludert angioødem og urtikaria. Hvis det oppstår alvorlig allergi eller en anafylaktisk reaksjon, skal behandling med tofacitinib avsluttes umiddelbart.

Laboratorieparametre

Lymfocytter

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økt forekomst av lymfopeni sammenlignet med placebo. Lymfocytverdier lavere enn 750 celler/mm^3 ble forbundet med en økt forekomst av alvorlige infeksjoner. Det anbefales ikke å initiere eller fortsette tofacitinib-behandling hos pasienter som har en bekreftet lymfocytverdi på lavere enn 750 celler/mm^3 . Lymfocytter bør overvåkes ved baseline og hver 3. måned etterpå. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på lymfocytverdier.

Nøytrofile

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økt forekomst av nøytropeni (færre enn 2000 celler/mm^3) sammenlignet med placebo. Det er ikke anbefalt å initiere tofacitinib-behandling hos pasienter med ANC lavere enn 1000 celler/mm^3 . ANC bør overvåkes ved baseline og etter 4 til 8 uker med behandling, og deretter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på ANC.

Hemoglobin

Behandling med tofacitinib har blitt forbundet med reduksjon i hemoglobinnivå. Det er ikke anbefalt å initiere tofacitinib-behandling hos pasienter med en hemoglobinverdi på mindre enn 9 g/dl. Hemoglobin bør overvåkes ved baseline og etter 4 til 8 uker med behandling, og deretter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på hemoglobinnivå.

Lipidovervåking

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økninger i lipidparametre som totalkolesterol, LDL-kolesterol (lipoproteiner med lav tetthet) og HDL-kolesterol (lipoproteiner med høy tetthet). Maksimal effekt ble generelt observert innen 6 uker. Måling av lipidparametre bør utføres 8 uker etter initiering av tofacitinib-behandling. Pasienter bør behandles i tråd med kliniske retningslinjer for behandling av hyperlipidemi. Økninger i totalkolesterol og LDL-kolesterol forbundet med tofacitinib, kan ved statinbehandling reduseres til nivåene pasienten hadde før tofacitinib-behandlingen ble initiert.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling mot diabetes

Det har vært rapportert om hypoglykemi etter oppstart av tofacitinib hos pasienter som får legemidler mot diabetes. Dosejustering av antidiabetika kan være nødvendig hvis det oppstår hypoglykemi.

Vaksinasjoner

Før oppstart med tofacitinib anbefales det at alle pasienter tar alle vaksiner som er anbefalt i gjeldende vaksinasjonsprogram. Det er ikke anbefalt å gi levende vaksiner samtidig med tofacitinib. Pasientens pre-eksisterende immunsuppresjon bør tas med i betraktningen når det besluttes om levende vaksiner skal benyttes før oppstart med tofacitinib.

Profylaktisk zoster-vaksinering bør vurderes i henhold til gjeldende vaksinasjonsprogram. Spesiell oppmerksomhet bør gis til pasienter som har hatt RA over lengre tid og som tidligere har brukt to eller flere biologiske DMARD-er. Dersom levende zoster-vaksine administreres, bør den kun administreres til pasienter som tidligere har hatt vannkopper, eller pasienter som er seropositive for varicella zoster-virus (VZV). Dersom det er usikkert om pasienten har hatt vannkopper anbefales det å teste for antistoffer mot VZV.

Vaksinasjon med levende vaksiner bør skje minst 2 uker før, men helst 4 uker før, oppstart med tofacitinib, eller i samsvar med gjeldende vaksinasjonsprogram når det gjelder immunmodulerende legemidler. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende sekundær overføring av infeksjon fra levende vaksiner til pasienter som får tofacitinib.

Gastrointestinal obstruksjon med en ikke-deformerbar depotformulering

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av tofacitinib depottabletter til pasienter med preeksisterende alvorlig gastrointestinal innsnevring (patologisk eller iatrogen). Det har vært sjeldne rapporter om obstruksjonssymptomer hos pasienter med kjente strikturer assosiert med inntak av andre legemidler som benytter en ikke-deformerbar depotformulering.

Innhold av hjelpestoffer

Tofacitinib depottablett inneholder sorbitol. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose), og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

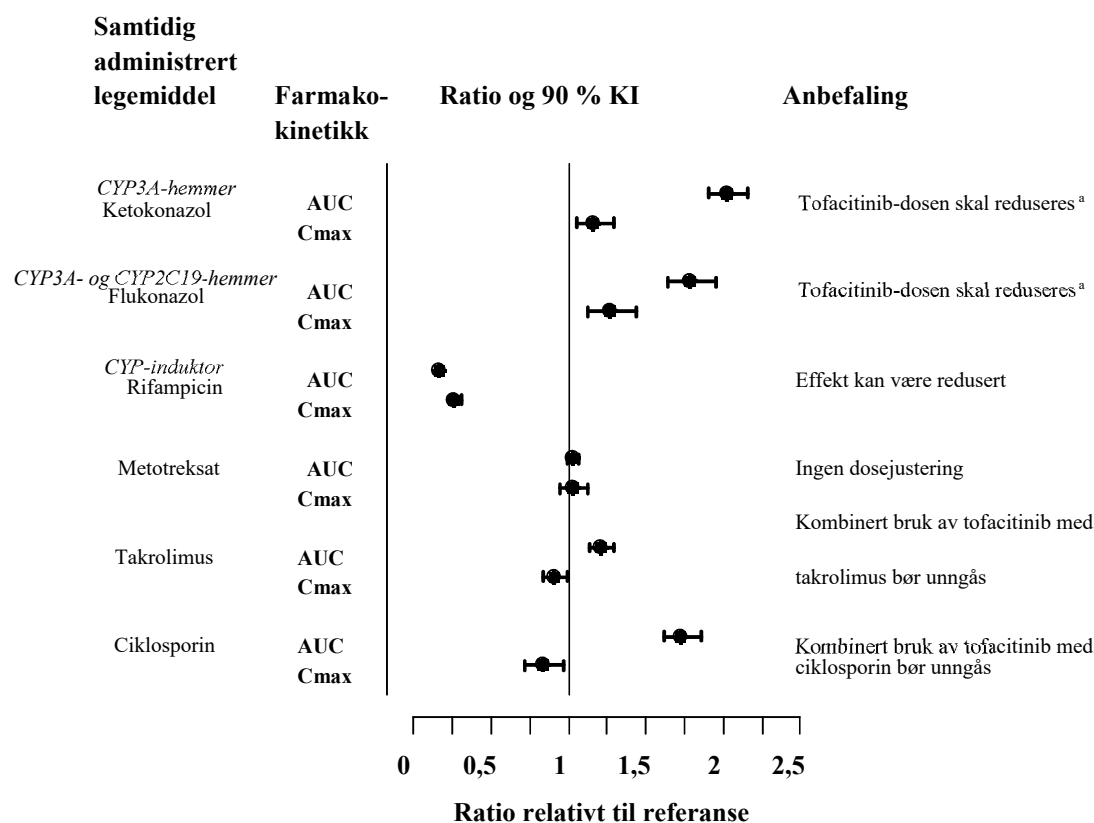
Andre legemidlers potensiale for påvirkning av farmakokinetikken (PK) til tofacitinib

Siden tofacitinib metaboliseres av CYP3A4, er en interaksjon med legemidler som hemmer eller inducerer CYP3A4 sannsynlig. Tofacitinib-eksponering økes ved samtidig administrering med potente hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol) eller når samtidig administrering av ett eller flere legemidler fører til både moderat hemming av CYP3A4 og kraftig hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol) (se pkt. 4.2).

Tofacitinib-eksponering reduseres ved samtidig administrering med potente CYP-induktorer (f.eks. rifampicin). Det er ikke sannsynlig at hemmere av kun CYP2C19 eller P-glykoprotein vil endre farmakokinetikken til tofacitinib signifikant.

Samtidig administrering med ketokonazol (sterk CYP3A4-hemmer), flukonazol (moderat CYP3A4-hemmer og potent CYP2C19-hemmer), takrolimus (mild CYP3A4-hemmer) og ciklosporin (moderat CYP3A4-hemmer) økte AUC for tofacitinib, mens rifampicin (potent CYP-induktor) reduserte AUC for tofacitinib. Samtidig administrering av tofacitinib med potente CYP-induktorer (f.eks. rifampicin) kan føre til tap av eller redusert klinisk respons (se Figur 1). Samtidig administrering av potente induktorer av CYP3A4 med tofacitinib anbefales ikke. Samtidig administrering med ketokonazol og flukonazol økte tofacitinib C_{max} , mens takrolimus, ciklosporin og rifampicin reduserte tofacitinib C_{max} . Samtidig administrering med MTX 15–25 mg én gang per uke hadde ingen effekt på farmakokinetikken til tofacitinib hos RA-pasienter (se Figur 1).

Figur 1. Andre legemidlers påvirkning på farmakokinetikken til tofacitinib



Merk: Referansegruppe er administrering av kun tofacitinib.

^a Tofacitinib-dosen skal reduseres til 5 mg (som filmdrasjert tablett) én gang daglig hos pasienter som får 11 mg (som depottablett) én gang daglig (se pkt. 4.2).

Tofacitinibs potensiale til å påvirke andre legemidlers farmakokinetikk

Samtidig administrering av tofacitinib hadde ingen effekt på farmakokinetikken til orale prevensjonsmidler, levonorgestrel og etinyløstradiol, hos friske frivillige kvinner.

Hos RA-pasienter førte samtidig administrering av tofacitinib med MTX 15–25 mg én gang per uke til en reduksjon av AUC og C_{max} for MTX med hhv. 10 % og 13 %. Omfanget av reduksjonen i MTX-eksponering gir ikke grunnlag for endringer i den individualiserte doseringen av MTX.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte studier vedrørende bruk av tofacitinib hos gravide kvinner. Tofacitinib er vist å ha teratogen effekt hos rotter og kaniner, i tillegg til å påvirke fødsel og peri/postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er bruk av tofacitinib kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder/bruk av prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med tofacitinib og i minst 4 uker etter den siste dosen.

Amming

Det er ukjent om tofacitinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan

ikke utelukkes. Tofacitinib ble utskilt i melken hos lakterende rotter (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er bruk av tofacitinib kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Formelle studier av potensiell effekt på human fertilitet er ikke utført. Tofacitinib hemmet fertiliteten til hunnrotter, men ikke hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tofacitinib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Revmatoid artritt

De vanligste alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4). I langtidssikkerhetspopulasjonen for alle eksponeringsnivåer var de vanligste alvorlige infeksjonene som er rapportert med tofacitinib pneumoni (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinveisinfeksjon (0,4 %), celulitt (0,4 %), divertikulitt (0,3 %) og appendisitt (0,2 %). Blant de opportunistiske infeksjonene ble det rapportert om TB og andre mykobakterielle infeksjoner, cryptococcus, histoplasmoser, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus-infeksjon, BK-virusinfeksjoner, samt listeriose, ved bruk av tofacitinib. Enkelte pasienter har hatt disseminert sykdom og ikke lokalisert sykdom. Andre alvorlige infeksjoner som ikke ble rapportert i kliniske studier kan også forekomme (f.eks. koksidioidmykose).

De hyppigst rapporterte bivirkningene i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte kliniske studier var hodepine (3,9 %), øvre luftveisinfeksjon (3,8 %), virusinfeksjon i øvre luftveier (3,3 %), diaré (2,9 %), kvalme (2,7 %) og hypertensjon (2,2 %).

Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen pga. bivirkninger i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte studiene var 3,8 % for pasienter som fikk tofacitinib. De vanligste infeksjonene som førte til avslutning av behandling i løpet av de første 3 månedene i kontrollerte kliniske studier var herpes zoster (0,19 %) og pneumoni (0,15 %).

Psoriasisartritt

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med aktiv PsA, og som ble behandlet med tofacitinib, var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert hos RA-pasienter behandlet med tofacitinib.

Ankyloserende spondylitt

Sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med aktiv AS som ble behandlet med tofacitinib, var generelt overensstemmende med sikkerhetsprofilen observert hos pasienter med RA som ble behandlet med tofacitinib.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor, er hentet fra kliniske studier av RA-, PsA-, AS- og ulcerøs kolitt-pasienter og er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 7: Bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni Influensa Herpes zoster Urinveisinfeksjon Sinusitt Bronkitt Nasofaryngitt Faryngitt	Tuberkulose Divertikulitt Pyelonefritt Cellulitt Herpes simplex Viral gastroenteritt Virusinfeksjon	Sepsis Urosepsis Disseminert TB Bakteriemi Pneumoni med <i>pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokk-pneumoni Bakteriell pneumoni Cytomegalovirusinfeksjon Bakteriell artritt	Tuberkulose i sentralnervesystemet Kryptokokk-meningitt Nekrotiserende fasciitt Encefalitt Stafylokokk-bakteriemi Infeksjon med <i>mycobacterium avium</i> -komplekset Atypisk mykobakterieinfeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Lungekreft Ikke-melanom hudkreft	Lymfom		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni Anemi	Leukopeni Nøytropeni			
Forstyrrelser i immunsystemet					Overfølsomhet* Angioødem* Urtikaria*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi			
Hjertesykdommer		Hjerteinfarkt			
Karsykdommer	Hypertensjon	Venøs tromboembolisme**			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspné Tette bihuler			
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter Oppkast Diaré Kvalme Gastritt Dyspepsi				
Sykdommer i lever og galleveier		Leversteatose Økt leverenzym Økte transaminaser Økt gamma-glutamyltransferase	Unormal leverfunksjonstest		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Akne	Erytem Pruritus			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Hevelser i ledd Tendinitt	Smerter i muskler og skjelett		

Organklassesystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Feber Fatigue			
Undersøkelser	Økt kreatin- fosfokinase i blodet	Økt kreatinin i blodet Økt kolesterol i blodet Økt LDL Vektøkning			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Senestrekk Muskelstrekk			

*spontanrapporterte data

**Venøs tromboembolisme inkluderer lungeemboli, dyp venetrombose og retinal venetrombose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Venøs tromboembolisme

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362), randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning som inkluderte pasienter med revmatoid artritt som var 50 år og eldre, og som hadde minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble venøs tromboembolisme observert med økt og doseavhengig forekomst hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). De fleste av disse hendelsene var alvorlige, og noen hadde dødelig utfall. Insidensratene (95 % KI) for lungeemboli for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig, og TNF-hemmere var henholdsvis 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) og 0,06 (0,01–0,17) pasienter med hendelser per 100 pasientår. Sammenlignet med TNF-hemmere var hazardratio (HR) for lungeemboli henholdsvis 2,93 (0,79–10,83) og 8,26 (2,49, 27,43) for tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig (se pkt. 5.1). Hos pasienter behandlet med tofacitinib der lungeemboli ble observert, hadde de fleste (97 %) risikofaktorer for VTE.

Ankyloserende spondylitt

I de kombinerte, randomiserte, kontrollerte kliniske fase 2- og fase 3-studiene forekom det ingen VTE-hendelser hos 420 pasienter (233 pasientår med observasjon) som fikk tofacitinib i opptil 48 uker.

Alle infeksjoner

Revmatoid artritt

I kontrollerte kliniske fase 3-studier var infeksjonsratene i måned 0–3 i gruppene som fikk tofacitinib som monoterapi, enten 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig (totalt 616 pasienter) eller 10 mg to ganger daglig (totalt 642 pasienter), på hhv. 16,2 % (100 pasienter) og 17,9 % (115 pasienter) sammenlignet med 18,9 % (23 pasienter) i placebogruppen (totalt 122 pasienter). I kontrollerte kliniske fase 3-studier med DMARD-er som bakgrunnsbehandling var infeksjonsratene i måned 0–3 i tofacitinib-pluss-DMARD-gruppene som fikk 5 mg to ganger daglig (totalt 973 pasienter) og 10 mg to ganger daglig (totalt 969 pasienter), på hhv. 21,3 % (207 pasienter) og 21,8 % (211 pasienter) sammenlignet med 18,4 % (103 pasienter) i gruppen som fikk placebo pluss DMARD (totalt 559 pasienter).

De hyppigst rapporterte infeksjonene var øvre luftveisinfeksjoner og nasofaryngitt (hhv. 3,7 % og 3,2 %).

Total insidensrate for infeksjoner med tofacitinib i langtidssikkerhetspopulasjonen ved alle eksponeringsnivåer, totalt 4867 pasienter, var 46,1 pasienter med hendelser per 100 pasientår (43,8 og 47,2 pasienter med hendelser for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig). Når det gjaldt pasienter på monoterapi (totalt 1750), var antallet 48,9 og 41,9 pasienter med hendelser per 100 pasientår for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig. Når det gjaldt pasienter som fikk bakgrunnsbehandling med DMARD-er (totalt 3117), var antallet 41,0 og 50,3 pasienter med hendelser per 100 pasientår for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

Ankyloserende spondylitt

I de kombinerte kliniske fase 2- og fase 3-studiene var forekomsten av infeksjoner i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig (185 pasienter), 27,6 % i den placebokontrollerte perioden på opptil 16 uker, og forekomsten i placebogruppen (187 pasienter) var 23,0 %. Blant de 316 pasientene som ble behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig i opptil 48 uker, var forekomsten av infeksjoner 35,1 % i de kombinerte kliniske fase 2- og fase 3-studiene.

Alvorlige infeksjoner

Revmatoid artritt

I de kontrollerte kliniske studiene som varte i 6 måneder og 24 måneder, var forekomsten av alvorlige infeksjoner i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig som monoterapi, på 1,7 pasienter med hendelser per 100 pasientår. I gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig som monoterapi, var forekomsten på 1,6 pasienter med hendelser per 100 pasientår, i placebogruppen var forekomsten på 0 hendelser per 100 pasientår, og i MTX-gruppen var forekomsten på 1,9 pasienter med hendelser per 100 pasientår.

I studier som varte i 6, 12 eller 24 måneder, var forekomsten av alvorlige infeksjoner i gruppene som fikk hhv. 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig pluss DMARD, på hhv. 3,6 og 3,4 pasienter med hendelser per 100 pasientår. Gruppen som fikk placebo pluss DMARD hadde 1,7 pasienter med hendelser per 100 pasientår.

I langtidssikkerhetspopulasjonen ved alle eksponeringsnivåer var total forekomst av alvorlige infeksjoner på 2,4 og 3,0 pasienter med hendelser per 100 pasientår for tofacitinib-gruppene som fikk hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig. De vanligste alvorlige infeksjonene omfattet pneumoni, herpes zoster, urinveisinfeksjon, cellulitt, gastroenteritt og divertikulitt. Det har vært rapportert tilfeller med opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en økning i alvorlige infeksjoner hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.4).

Insidensratene (95 % KI) for alvorlige infeksjoner for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23) og 2,44 (2,02, 2,92) pasienter med hendelser per 100 pasientår. Sammenlignet med TNF-hemmere var hazardratioen (HR) for alvorlige infeksjoner henholdsvis 1,17 (0,92, 1,50) og 1,48 (1,17, 1,87) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig og tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Ankyloserende spondylitt

I de kombinerte kliniske fase 2 og fase 3-studiene forekom det én alvorlig infeksjon (aseptisk meningitt) blant de 316 pasientene som ble behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig i opptil 48 uker, noe som ga en frekvens på 0,43 pasienter med hendelser per 100 pasientår.

Alvorlige infeksjoner hos eldre

Av de 4271 pasientene som deltok i RA-studiene I–VI (se pkt. 5.1), var totalt 608 RA-pasienter 65 år eller eldre, inkludert 85 pasienter som var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlig infeksjon i

gruppen av pasienter behandlet med tofacitinib som var 65 år eller eldre, var høyere enn i gruppen av pasienter under 65 år (hhv. 4,8 per 100 pasientår versus 2,4 per 100 pasientår).

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en økning i alvorlige infeksjoner hos pasienter som var 65 år og eldre for tofacitinib 10 mg to ganger daglig sammenlignet med TNF-hemmere og med tofacitinib 5 mg to ganger daglig (se pkt 4.4). Insidensratene (95 % KI) for alvorlige infeksjoner hos pasienter \geq 65 år var 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) og 3,73 (2,81; 4,85) pasienter med hendelser per 100 pasientår for henholdsvis tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere.

Sammenlignet med TNF-hemmere var hasardratio (HR) for alvorlige infeksjoner hos pasienter som var \geq 65 år henholdsvis 1,08 (0,74; 1,58) og 1,55 (1,10; 2,19) for tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Alvorlige infeksjoner fra en ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter godkjenning

En ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter godkjenning evaluerte tofacitinib hos RA-pasienter utfra et register (US Corrona). Data fra studien viste en numerisk høyere forekomst av alvorlig infeksjon for 11 mg depottabletter én gang daglig enn for 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig. Unyanserte insidensrater (95 % KI) (dvs. ikke kjønns- eller aldersjustert) fra tilgjengelige data for hver formulering var ved 12 måneder etter behandlingsstart henholdsvis 3,45 (1,93; 5,69) og 2,78 (1,74; 4,21) og ved 36 måneder etter behandlingsstart henholdsvis 4,71 (3,08; 6,91) og 2,79 (2,01; 3,77) for pasienter med hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk 11 mg depottabletter én gang daglig og gruppen som fikk 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig. Ikke-justert hasardratio var 1,30 (95 % KI: 0,67; 2,50) etter 12 måneder og 1,93 (95 % KI: 1,15; 3,24) etter 36 måneder for 11 mg depottabletter én gang daglig sammenlignet med 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig. Dataene er basert på et lite antall pasienter med hendelser observert med relativt store konfidensintervaller og begrenset oppfølgingstid.

Reaktivering av virus

Følgende pasienter kan ha en økt risiko for herpes zoster: Japanske eller koreanske pasienter behandlet med tofacitinib, pasienter som hadde hatt RA over lengre tid og som tidligere hadde brukt to eller flere biologiske DMARD-er, pasienter med ALC lavere enn 1000 celler/mm³, og pasienter behandlet med 10 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en økning i herpes zoster-hendelser hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere. Insidensratene (95 % KI) for herpes zoster for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) og 1,18 (0,90, 1,52) pasienter med hendelser per 100 pasientår.

Laboratorietester

Lymfocytter

I de kontrollerte kliniske RA-studiene forekom det, kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig, bekreftede reduksjoner i ALC til under 500 celler/mm³ hos 0,3 % av pasientene og bekreftede reduksjoner i ALC til mellom 500 og 750 celler/mm³ hos 1,9 % av pasientene.

I langtidssikkerhetspopulasjonen i RA-studiene forekom det, kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig, bekreftede reduksjoner i ALC til under

500 celler/mm³ hos 1,3 % av pasientene og bekreftede reduksjoner i ALC til mellom 500 og 750 celler/mm³ hos 8,4 % av pasientene.

Bekreftet ALC på mindre enn 750 celler/mm³ var forbundet med økt forekomst av alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Nøytrofile

I de kontrollerte kliniske RA-studiene forekom bekreftede reduksjoner i ANC til under 1000 celler/mm³ hos 0,08 % kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig. Det ble ikke observert bekreftede reduksjoner i ANC til under 500 celler/mm³ i noen av behandlingsgruppene. Det var ikke noen klar sammenheng mellom nøytropeni og forekomst av alvorlige infeksjoner.

I langtidssikkerhetspopulasjonen i RA-studiene var mønsteret og forekomsten av bekreftede reduksjoner i ANC i samsvar med det som ble observert i de kontrollerte kliniske studiene (se pkt. 4.4).

Blodplater

Pasienter i de kliniske, kontrollerte fase 3-studiene (RA, PsA, AS) måtte ha et blodplattetall på $\geq 100\,000$ celler/mm³ for å være kvalifisert for registrering, derfor er det ingen tilgjengelig informasjon for pasienter med blodplattetall på $< 100\,000$ celler/mm³ før behandlingsstart med tofacitinib.

Leverenzymtester

Bekreftede økninger i leverenzymmer på mer enn 3 ganger den øvre normalgrensen ($3 \times \text{ULN}$ [Upper Limit of Normal]) ble observert som mindre vanlig hos RA-pasienter. Hos slike pasienter som opplevde økning i leverenzymmer, førte endring i behandlingsregime, f.eks. redusert dose av samtidig administrert DMARD, avbrudd i behandling med tofacitinib eller reduksjon av tofacitinib-dosen, til en reduksjon eller normalisering av leverenzymmer.

I den kontrollerte delen (0–3 måneder) av fase 3 i RA-studien med monoterapi (studie I, se pkt. 5.1) ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I denne studien ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I fase 3 i RA-studien med monoterapi (0–24 måneder) (studie VI, se pkt. 5.1) ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 7,1 %, 3,0 % og 3,0 % av pasientene som fikk hhv. MTX, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I denne studien ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 3,3 %, 1,6 % og 1,5 % av pasientene som fikk hhv. MTX, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I den kontrollerte delen (0–3 måneder) av fase 3 i RA-studiene med DMARD-er som bakgrunnsbehandling (studie II–V, se pkt. 5.1), ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 0,9 %, 1,24 % og 1,14 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I disse studiene ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 0,72 %, 0,5 % og 0,31 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I de langvarige RA-forlengelsesstudiene med monoterapi, ble det observert ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % og 1,4 % av pasientene som fikk henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib to ganger daglig. ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ ble observert hos $< 1,0$ % både i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig og i gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

I de langvarige RA-forlengelsesstudiene med DMARD-er som bakgrunnsbehandling, ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,8 % og 1,6 % av pasientene som fikk henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib to ganger daglig. ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ ble observert hos $< 1,0$ % både i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig og i gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble ALAT-økninger større enn eller lik 3 x ULN observert hos henholdsvis 6,01 %, 6,54 % og 3,77 % av pasientene som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere. ASAT-økninger større enn eller lik 3 x ULN ble observert hos henholdsvis 3,21 %, 4,57 % og 2,38 % av pasientene som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere.

Lipider

Økninger i lipidparametre (totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider) ble først evaluert 1 måned etter oppstart med tofacitinib i de kontrollerte dobbeltblinde kliniske RA-studiene. Økninger ble observert på dette tidspunktet og holdt seg deretter stabile.

Endringer i lipidparametre fra baseline til avslutningen av studien (6–24 måneder) i de kontrollerte kliniske RA-studiene er oppsummert nedenfor:

- Gjennomsnittlig LDL-kolesterol økte ved måned 12 med 15 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 20 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig, og det økte ved måned 24 med 16 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 19 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig.
- Gjennomsnittlig HDL-kolesterol økte ved måned 12 med 17 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 18 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig, og det økte ved måned 24 med 19 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 20 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig.

Ved avslutning av tofacitinib-behandlingen gikk lipidnivåene tilbake til baseline.

Gjennomsnittlig LDL-kolesterol/HDL-kolesterol-ratio og apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-ratio var hovedsakelig uendret hos pasienter som ble behandlet med tofacitinib.

I en kontrollert klinisk RA-studie ble økninger i LDL-kolesterol og ApoB behandlet med statiner, og nivåene av LDL-kolesterol og ApoB ble redusert til nivåene slik de var før man startet behandling med tofacitinib.

I langtidssikkerhetspopulasjonen på RA var økninger i lipidparametre i samsvar med det som ble observert i de kontrollerte kliniske studiene.

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, er endringer i lipidparametre fra baseline til 24 måneder oppsummert nedenfor:

- Gjennomsnittlig LDL-kolesterol økte med henholdsvis 13,80 %, 17,04 % og 5,50 % hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmer ved måned 12. Ved måned 24 var økningen henholdsvis 12,71 %, 18,14 % og 3,64 %.
- Gjennomsnittlig HDL-kolesterol økte med henholdsvis 11,71 %, 13,63 % og 2,82 % hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmer ved måned 12. Ved måned 24 var økningen henholdsvis 11,58 %, 13,54 % og 1,42 %.

Hjerteinfarkt

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var insidensratene (95 % KI) for ikke-dødelig hjerteinfarkt for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) og 0,16 (0,07-0,31) for pasienter med hendelser per 100 pasientår. Det ble rapportert få dødelige hjerteinfarkt, med like frekvenser hos

pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.4 og 5.1). Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år.

Maligniteter unntatt NMSC

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var insidensratene (95 % KI) for lungekreft for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18-0,51) og 0,13 (0,05-0,26) pasienter med hendelser per 100 pasientår (se pkt. 4.4 og 5.1). Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år.

Insidensratene (95 % KI) for lymfom ved tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) og 0,02 (0,00-0,10) pasienter med hendelser per 100 pasientår (se pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdoser er det anbefalt at pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdose med tofacitinib. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

Farmakokinetikkdata fra en enkeltdose på opptil og inkludert 100 mg hos friske frivillige, indikerer at mer enn 95 % av den administrerte dosen forventes å være eliminert innen 24 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler;
ATC-kode: L04AA29

Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av JAK-familien. I enzymanalyser hemmer tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2. Til sammenligning har tofacitinib en høy grad av selektivitet for andre kinaser i det humane genomet. I humane celler har tofacitinib en preferanse for å hemme signalering med heterodimeriske cytokinreseptorer som knytter seg til JAK3 og/eller JAK1 med funksjonell selektivitet over cytokinreseptorer som signalerer via JAK2-par. Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.

Farmakodynamiske effekter

Hos RA-pasienter ble tofacitinib-behandling på opptil 6 måneder forbundet med doseavhengige reduksjoner av sirkulerende CD16/56+ naturlige dreperceller (NK-celler), med estimerte maksimale reduksjoner ca. 8–10 uker etter oppstart av behandling. Disse endringene ble som regel normalisert innen 2–6 uker etter avslutning av behandling. Behandling med tofacitinib ble forbundet med

doseavhengig økning i antall B-celler. Endringer i antall sirkulerende T-lymfocytter og T-lymfocyttdundergrupper (CD3+, CD4+ og CD8+) var små og ikke konsekvente.

Etter langvarig tofacitinib-behandling (median behandlingstid på cirka 5 år) viste verdier for CD4+ og CD8+ mediane reduksjoner på hhv. 28 % og 27 % fra baseline. Som kontrast til den observerte reduksjonen etter kortvarig dosering, viste verdier for CD16/56+ naturlige dreperceller en median økning på 73 % fra baseline. Antall CD19+ B-celler viste ingen ytterligere økninger etter langvarig tofacitinib-behandling. Alle disse endringene i lymfocyttdundergrupper gikk tilbake mot baseline etter midlertidig seponering av behandling. Det var ingen evidens på en sammenheng mellom alvorlige eller opportunistiske infeksjoner eller herpes zoster og lymfocyttdundergruppeverdier (se pkt. 4.2 for overvåking av absolutte lymfocyttdunderverdier).

Endringer i totale serumnivåer for IgG, IgM og IgA i løpet av 6 måneders dosering av tofacitinib til RA-pasienter var små, ikke doseavhengige og lignet på de som ble observert for placebo, noe som indikerte en mangel på systemisk humoral suppressjon.

Når RA-pasienter fikk behandling med tofacitinib, ble det observert hurtig reduksjon i C-reaktivt protein (CRP) i serum, og denne vedvarte under doseringen. CRP-endringer som ble observert med tofacitinib-behandling reverseres ikke fullstendig innen 2 uker etter avslutning av behandling, noe som indikerer en lengre varighet av farmakodynamisk aktivitet sammenlignet med halveringstiden.

Vaksinestudier

I en kontrollert klinisk studie med RA-pasienter som startet opp med tofacitinib 10 mg to ganger daglig eller placebo, var antallet personer som responderte på influensavaksine nesten lik i begge gruppene: tofacitinib (57 %) og placebo (62 %). For pneumokokkpolysakkaridvaksinen var antallet personer som responderte som følger: 32 % for pasientene som fikk både tofacitinib og MTX, 62 % for tofacitinib-monoterapi, 62 % for MTX-monoterapi og 77 % for placebo. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent, men lignende resultater fremkom i en separat vaksinasjonsstudie om influensa- og pneumokokkpolysakkaridvaksiner hos pasienter som fikk langvarig behandling med tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Det ble utført en kontrollert studie hos RA-pasienter som fikk MTX som bakgrunnsbehandling, og som ble vaksinert med en levende svekket herpesvirusvaksine 2 til 3 uker før oppstart med en 12 uker lang behandling med tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller placebo. Evidens på humoral og cellemediert respons på VZV ble observert hos både tofacitinib- og placebobehandlede pasienter ved 6 uker. En slik respons var lignende responsen som ble observert hos friske frivillige som var 50 år eller eldre. En pasient uten tidligere varicella-infeksjon og uten antistoffer mot varicella ved baseline, opplevde disseminasjon av varicellavaksinestammen 16 dager etter vaksinerings. Tofacitinib ble seponert, og pasienten ble frisk etter behandling med standarddoser med antivirale legemidler. Denne pasienten fikk deretter en solid, men forsinket, humoral og cellulær respons på vaksinen (se pkt. 4.4).

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Effekten og sikkerheten til tofacitinib filmdrasjerte tabletter ble undersøkt i 6 randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte multisenterstudier hos pasienter som var eldre enn 18 år og som hadde aktiv RA diagnostisert i henhold til kriterier fra American College of Rheumatology (ACR). Tabell 8 inneholder informasjon om relevant studiedesign og populasjonskarakteristikk.

Tabell 8: Kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 mg og 10 mg to ganger daglig hos pasienter med RA

Studier	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Populasjon	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiv ^a	MTX-IR
Kontroll	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Samtidig behandling	Ingen ^b	csDMARD-er	MTX	MTX	MTX	Ingen ^b	3 parallelle armer: <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib monoterapi • Tofacitinib+ MTX • ADA+MTX
Hovedtrekk	Monoterapi	Ulike csDMARD-er	Aktiv kontroll (ADA)	Røntgen	TNFi-IR	Monoterapi, Aktiv komparator (MTX), Røntgen	Tofacitinib med og uten MTX sammenlignet med ADA med MTX
Antall behandlede pasienter	610	792	717	797	399	956	1146
Total studie-lengde	6 måneder	1 år	1 år	2 år	6 måneder	2 år	1 år
Ko-primære endepunkter for effekt ^c	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) <2,6	Måned 6: ACR20 DAS28-4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 DAS28-4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) <2,6	Måned 6: mTSS ACR70	Måned 6: ACR50
Tidspunkt for obligatorisk overgang fra placebo til tofacitinib 5 mg eller 10 mg to ganger daglig	Måned 3	Måned 6 (pasienter på placebo som hadde <20 % forbedring i antall hovne og ømme ledd avanserte til tofacitinib ved måned 3)			Måned 3	NA	NA

^a. ≤3 ukentlige doser (MTX-naive).

^b. Legemidler mot malaria var tillatt.

^c. Ko- primære endepunkter: gjennomsnittlig endring fra baseline i mTSS; prosentandel pasienter som fikk ACR20- eller ACR70-respons; gjennomsnittlig HAQ-DI-endring fra baseline; prosentandel pasienter som hadde en DAS28-4(ESR) <2,6 (remisjon).

mTSS = modified Total Sharp Score (modifisert total Sharp-score), ACR20(70) = American College of Rheumatology ≥20 % (≥70 %) forbedring, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd (mål på sykdomsaktivitet som omfatter 28 ledd), ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate (erytrocytenes sedimentasjonshastighet), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (sykdomsspesifikt spørreskjema om mål på fysisk funksjonsevne), DMARD = disease-modifying antirheumatic drug (sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel), IR = inadequate responder (utilstrekkelig responder), csDMARD = conventional synthetic DMARD (konvensjonell syntetisk DMARD), TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer), NA = not applicable (ikke relevant), ADA = adalimumab, MTX = metotreksat.

Klinisk respons

ACR-respons

Prosentandelen av tofacitinib-behandlede pasienter som fikk ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i studiene ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start og ORAL Strategy er angitt i Tabell 9. I alle studiene hadde pasientene som ble behandlet med enten 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig, statistisk signifikante responsrater for ACR20, ACR50 og ACR70

ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (eller sammenlignet med MTX i ORAL Start-studien).

I løpet av Oral Strategy-studien var respons med tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX tallmessig liknende sammenlignet med adalimumab 40 mg + MTX, og begge var tallmessig høyere enn tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Behandlingseffekten var liknende hos pasientene uavhengig av revmatoid faktor-status, alder, kjønn, etnisitet eller sykdomsstatus. Tid til effekt var rask (så tidlig som uke 2 i ORAL Solo-, ORAL Sync- og ORAL Step-studiene), og responsgraden fortsatte å forbedre seg i løpet av behandlingen. Slik som for den generelle ACR-responsen hos pasienter som ble behandlet med 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig, ble også hver av komponentene i ACR-responsen konsekvent forbedret fra baseline, inkludert: antall ømme og hovne ledd, total pasient- og legeevaluering, mål på fysisk funksjonsevne, smertevurdering og CRP sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss MTX eller andre DMARD-er i alle studier.

Tabell 9: Andel (%) pasienter med ACR-respons

ORAL Solo: Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD					
Endepunkt	Tid	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig monoterapi N = 241		Tofacitinib 10 mg to ganger daglig monoterapi N = 243
ACR20	Måned 3	26	60***		65***
	Måned 6	NA	69		71
ACR50	Måned 3	12	31***		37***
	Måned 6	NA	42		47
ACR70	Måned 3	6	15*		20***
	Måned 6	NA	22		29
ORAL Sync: Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD					
Endepunkt	Tid	Placebo + DMARD(-er) N = 158	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + DMARD(-er) N = 312		Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + DMARD(-er) N = 315
ACR20	Måned 3	27	56***		63***
	Måned 6	31	53***		57***
	Måned 12	NA	51		56
ACR50	Måned 3	9	27***		33***
	Måned 6	13	34***		36***
	Måned 12	NA	33		42
ACR70	Måned 3	2	8**		14***
	Måned 6	3	13***		16***
	Måned 12	NA	19		25
ORAL Standard: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX					
Endepunkt	Tid	Placebo N = 105	Tofacitinib to ganger daglig + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N = 199
ACR20			5 mg N = 19 8	10 mg N = 197	
	Måned 3	26	59***	57***	56***
	Måned 6	28	51***	51***	46**
ACR50	Måned 3	7	33***	27***	24***
	Måned 6	12	36***	34***	27**
	Måned 12	NA	36	36	33
ACR70	Måned 3	2	12**	15***	9*

	Måned 6	2	19***	21***	9*
	Måned 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX					
Endepunkt	Tid	Placebo + MTX N = 156	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX N = 316	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX N = 309	
ACR20	Måned 3	27	55***	66***	
	Måned 6	25	50***	62***	
	Måned 12	NA	47	55	
	Måned 24	NA	40	50	
ACR50	Måned 3	8	28***	36***	
	Måned 6	8	32***	44***	
	Måned 12	NA	32	39	
	Måned 24	NA	28	40	
ACR70	Måned 3	3	10**	17***	
	Måned 6	1	14***	22***	
	Måned 12	NA	18	27	
	Måned 24	NA	17	26	
ORAL Step: Pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer					
Endepunkt	Tid	Placebo + MTX N = 132	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX N = 133	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX N = 134	
ACR20	Måned 3	24	41*	48***	
	Måned 6	NA	51	54	
ACR50	Måned 3	8	26***	28***	
	Måned 6	NA	37	30	
ACR70	Måned 3	2	14***	10*	
	Måned 6	NA	16	16	
ORAL Start: MTX-naive					
Endepunkt	Tid	MTX N = 184	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig monoterapi N = 370	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig monoterapi N = 394	
ACR20	Måned 3	52	69***	77***	
	Måned 6	51	71***	75***	
	Måned 12	51	67**	71***	
	Måned 24	42	63***	64***	
ACR50	Måned 3	20	40***	49***	
	Måned 6	27	46***	56***	
	Måned 12	33	49**	55***	
	Måned 24	28	48***	49***	
ACR70	Måned 3	5	20***	26***	
	Måned 6	12	25***	37***	
	Måned 12	15	28**	38***	
	Måned 24	15	34***	37***	

ORAL Strategy: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX				
Endepunkt	Tid	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N = 384	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX N = 376	Adalimumab + MTX N = 386
ACR20	Måned 3	62,50	70,48†	69,17
	Måned 6	62,84	73,14†	70,98
	Måned 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Måned 3	31,51	40,96†	37,31
	Måned 6	38,28	46,01†	43,78
	Måned 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Måned 3	13,54	19,41†	14,51
	Måned 6	18,23	25,00†	20,73
	Måned 12	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

***p<0,0001 versus placebo (versus MTX i ORAL Start)

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg for ORAL Strategy (normale p-verdier uten justering for flere sammenligninger)

QOW = annenhver uke, N = antall personer som ble analysert, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥20, 50, 70 % forbedring, NA = not applicable (ikke relevant), MTX = metotreksat.

DAS28-4(ESR)-respons

Pasienter i fase 3-studiene hadde gjennomsnittlig DAS28-4[ESR]-score på 6,1–6,7 ved baseline. Signifikante reduksjoner i DAS28-4(ESR)-score fra baseline (gjennomsnittlig forbedring) på 1,8–2,0 og 1,9–2,2 ble observert hos pasienter som ble behandlet med hhv. 5 mg og 10 mg tofacitinib to ganger daglig, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (0,7–1,1) ved måned 3. Andelen pasienter som oppnådde en DAS28 klinisk remisjon (DAS28-4(ESR) <2,6) i ORAL Step, ORAL Sync og ORAL Standard er angitt i Tabell 10.

Tabell 10: Antall (%) pasienter som oppnådde DAS28-4(ESR) <2,6 remisjon ved måned 3 og 6

	Tidspunkt	N	%
ORAL Step: Pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer			
Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX	Måned 3	133	6
Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX	Måned 3	134	8*
Placebo + MTX	Måned 3	132	2
ORAL Sync: Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD			
Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Måned 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg to ganger daglig	Måned 6	315	11***
Placebo	Måned 6	158	3
ORAL Standard: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX			
Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX	Måned 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX	Måned 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. QOW + MTX	Måned 6	199	6*
Placebo + MTX	Måned 6	105	1

*p<0,05, ***p<0,0001 versus placebo, s.c. = subkutant, QOW = annenhver uke, N = antall personer som ble analysert, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd, ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate (erythrocytenes sedimentasjonshastighet).

Radiografisk respons

I ORAL Scan og ORAL Start ble hemming av progresjon av strukturell leddskade undersøkt ved hjelp av røntgen og uttrykt som gjennomsnittlig endring fra baseline i mTSS og tilhørende komponenter, erosjonsscore og score for tap av leddspalte (joint space narrowing, JSN-score) ved måned 6 og 12.

I ORAL Scan førte tofacitinib 10 mg to ganger daglig pluss bakgrunnsbehandling med MTX til en signifikant større hemming av progresjonen av strukturell skade sammenlignet med placebo pluss MTX ved måned 6 og 12. Når pasienten fikk en dose på 5 mg to ganger daglig, viste tofacitinib pluss

MTX lignende effekter på gjennomsnittlig progresjon av strukturell skade (ikke statistisk signifikant). Erosjonsanalyser og JSN-score var forenlige med samlede resultater.

I placebo pluss MTX-gruppen hadde 78 % av pasientene ingen røntgenprogresjon (mTSS-endring mindre enn eller lik 0,5) ved måned 6 sammenlignet med 89 % og 87 % av pasientene som ble behandlet med hhv. 5 mg eller 10 mg tofacitinib (pluss MTX) to ganger daglig (begge deler signifikant sammenlignet med placebo pluss MTX).

I ORAL Start-studien førte monoterapi med tofacitinib til signifikant større hemming av progresjon av strukturell skade sammenlignet med MTX ved måned 6 og 12 som vist i Tabell 11, og dette ble også opprettholdt ved Måned 24. Erosjonsanalyser og JSN-score var forenlige med samlede resultater.

I MTX-gruppen hadde 70 % av pasientene ingen røntgenprogresjon ved måned 6 sammenlignet med 83 % og 90 % av pasientene som ble behandlet med hhv. 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig, begge signifikante resultater sammenlignet med MTX.

Tabell 11: Røntgenendringer ved måned 6 og 12

	ORAL Scan: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX				
	Placebo + MTX N=139 Gj.snitt (SD)^a	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX N=277 Gj.snitt (SD)^a	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX Gj.snittlig forskjell fra placebo^b (KI)	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX N=290 Gj.snitt (SD)^a	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX Gj.snittlig forskjell fra placebo^b (KI)
mTSS ^c					
Baseline	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Måned 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)
Måned 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: MTX-naive				
	MTX N=168 Gj.snitt (SD)^a	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N=344 Gj.snitt (SD)^a	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig Gj.snittlig forskjell fra MTX^d (KI)	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig N=368 Gj.snitt (SD)^a	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig Gj.snittlig forskjell fra MTX^d (KI)
mTSS ^c					
Baseline	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Måned 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)
Måned 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 = Standard Deviation (standardavvik)

^bForskjell mellom minste kvadraters gjennomsnitt for tofacitinib minus placebo (95 % KI = 95 % konfidensintervall)

^cData fra Måned 6 og Måned 12 er gjennomsnittlig endring fra baseline

^dForskjell mellom minste kvadraters gjennomsnitt for tofacitinib minus MTX (95% KI = 95% konfidensintervall)

Endringer i fysisk funksjon og helserelaterte resultater

Tofacitinib, alene eller i kombinasjon med MTX, har vist forbedringer i fysisk funksjon, som målt ved hjelp av HAQ-DI. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg eller 10 mg to ganger daglig, viste signifikant større forbedring fra baseline når det gjaldt fysisk funksjon sammenlignet med placebo ved måned 3 (studiene ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Step) og ved måned 6 (studiene ORAL Sync og ORAL Standard). Pasienter som ble behandlet med tofacitinib 5 mg eller 10 mg to ganger daglig, viste en signifikant større forbedring i fysisk funksjon sammenlignet med placebo så

tidlig som i uke 2 i ORAL Solo- og ORAL Sync-studiene. Endringer fra baseline for HAQ-DI i studiene ORAL Standard, ORAL Step og ORAL Sync er angitt i Tabell 12.

Tabell 12: Minste kvadraters gjennomsnittsendring fra baseline for HAQ-DI ved måned 3

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + MTX	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0.50***
ORAL Step: Pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD(-er)	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig + DMARD(-er)	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig + DMARD(-er)	
ORAL Sync: Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

***p<0,0001, tofacitinib versus placebo + MTX, N = antall pasienter, QOW = annenhver uke, NA = not applicable (ikke relevant), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved hjelp av helseundersøkelsen Short Form (SF-36). Pasienter som fikk enten 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig, opplevde signifikant større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo på alle 8 områder, samt i score for fysisk komponent (Physical Component Summary) og mental komponent (Mental Component Summary) ved måned 3 i ORAL Solo, ORAL Scan og ORAL Step. I ORAL Scan-studien ble gjennomsnittlige SF-36-forbedringer opprettholdt frem til 12 måneder for tofacitinib-behandlede pasienter.

Forbedringer i fatigue ble evaluert ved hjelp av FACIT-F-skalaen (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) ved måned 3 i alle studier. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg eller 10 mg to ganger daglig, viste signifikant større forbedring fra baseline når det gjaldt fatigue, sammenlignet med placebo i alle de 5 studiene. I ORAL Standard og Oral Scan ble gjennomsnittlige FACIT-F-forbedringer opprettholdt frem til 12 måneder for tofacitinib-behandlede pasienter.

Forbedringer knyttet til søvn ble vurdert ved hjelp av oppsummeringsskalaene Sleep Problems Index I og II i Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep) ved måned 3 i alle studiene. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg eller 10 mg to ganger daglig, viste signifikant større forbedring fra baseline på begge skalaene sammenlignet med placebo i ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Scan. I ORAL Standard og ORAL Scan ble gjennomsnittlige forbedringer i begge skalaene opprettholdt frem til 12 måneder for tofacitinib-behandlede pasienter.

Varighet av klinisk respons

Varighet av effekt ble vurdert ved ACR20-, ACR50- og ACR70-responstrater i studier som varte i opptil to år. Endringer i gjennomsnittlig HAQ-DI og DAS28-4(ESR) ble opprettholdt i begge tofacitinib-behandlingsgrupper frem til studiene ble avsluttet.

Evidens på vedvarende effekt med tofacitinib-behandling i opptil 5 år er også tilgjengelig i data fra en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, samt i en fullført åpen, langvarig oppfølgingsstudie på opptil 8 år.

Langtids sikkerhetsdata med aktiv kontrollgruppe

Studien ORAL Surveillance (A3921133) var en stor (N = 4 362), randomisert, aktivt kontrollert sikkerhetsovervåkningsstudie etter godkjenning som inkluderer pasienter med revmatoid artritt over 50 år med minst én kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer er definert som: nåværende røyker, diagnostisert hypertensjon, diabetes mellitus, familiehistorikk med prematur koronarsykdom, historikk med koronararteriesykdom inkludert historikk med revaskulariserende inngrep, koronar bypass-operasjon, hjerteinfarkt, hjertestans, ustabil angina, akutt koronarsyndrom, samt tilstedeværelse av ekstraartikulær sykdom forbundet med RA, f.eks. noduli, Sjögrens syndrom, anemi pga. kronisk sykdom, lungemanifestasjoner). De fleste (flere enn 90 %) av tofacitinib-pasientene som var røykere eller tidligere røykere hadde røyket i mer enn 10 år, og median var henholdsvis 35,0 og 39,0 røykeår. Pasienter måtte være på en stabil dose med metotreksat ved studieoppstart, dosejustering var tillatt underveis i studien.

Pasientene ble randomisert til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to ganger daglig, tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller en TNF-hemmer (TNF-hemmer var enten etanercept 50 mg én gang i uken eller adalimumab 40 mg annenhver uke) i forholdet 1:1:1. De ko-primære endepunktene var fastslått malignitet (unntatt NMSC) og fastslått alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE). Kumulativ forekomst og statistisk vurdering av endepunkter var blindet. Studien var en hendelsesdrevet studie som også krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to ganger daglig ble stoppet og pasientene ble byttet til 5 mg to ganger daglig på grunn av et doseavhengig signal om hendelser av venøs tromboembolisme. For pasienter i behandlingsarmen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig, ble de innsamlede dataene før og etter dosebyttet analysert i sin opprinnelige randomiserte behandlingsgruppe.

Studien oppfylte ikke kriteriet til ikke-underlegenhet for det primære endepunktet som var sammenligningen av de kombinerte tofacitinibdosene med TNF-hemmer, siden den øvre grenseverdien på 95 % KI for HR oversteg det forhåndsbestemte ikke-underlegenhetkriteriet på 1,8 for fastslått MACE og fastslåtte maligniteter unntatt NMSC.

Resultatene for fastslått MACE, fastslåtte maligniteter unntatt NMSC og utvalgte andre hendelser er gjengitt nedenfor.

MACE (inkludert hjerteinfarkt) og venøs tromboembolisme (VTE)

En økning i ikke-dødelig hjerteinfarkt er observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer. En doseavhengig økning i VTE-hendelser ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 13: Insidensrate og hasardratio for MACE, hjerteinfarkt og venøs tromboembolisme

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^a	Kun tofacitinib^b	TNF-hemmer (TNFi)
MACE^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Dødelig MI^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Ikke-dødelig MI^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^a	Kun tofacitinib^b	TNF-hemmer (TNFi)
HR (95 % KI) vs TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
VTE^d				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
PE^d				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
DVT^d				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,07, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^a Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^b Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

^c Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 60 dager etter behandlingslutt.

^d Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingslutt.

Forkortelser: MACE = alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser, MI = hjerteinfarkt (myocardial infarction), VTE = venøs tromboembolisme, PE = lungeemboli, DVT = dyp venetrombose, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, Inf = infinity

Følgende prediktive faktorer for utvikling av hjerteinfarkt (med eller uten dødelig utfall) ble identifisert ved bruk av en multivariabel Cox-modell med baklengs seleksjon: alder ≥ 65 år, mann, røyker eller tidligere røyker, historikk med diabetes og historikk med koronararteriesykdom (som inkluderer hjerteinfarkt, koronar hjertesykdom, stabil angina pectoris eller prosedyrer i koronararterie (se pkt. 4.4 og 4.8).

Maligniteter

En økning i maligniteter unntatt NMSC, hovedsakelig lungekreft, lymfom og en økning i NMSC ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer.

Tabell 14: Insidensrate og hasardratio for maligniteter^a

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^b	Kun tofacitinib^c	TNF-hemmer (TNFi)
Maligniteter unntatt NMSC				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Lungekreft				
IR (9 5% KI) per 100 pasientår	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Lymfom				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95 % KI) vs TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^b	Kun tofacitinib^c	TNF-hemmer (TNFi)
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^a For maligniteter unntatt NMSC, lungekreft og lymfom, basert på hendelser som oppstod under eller etter behandlingsslutt frem til studien ble avsluttet. For NMSC, basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingsslutt.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inneholder data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^c Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: NMSC = ikke-melanom hudkreft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall.

Følgende prediktive faktorer for utvikling av maligniteter unntatt NMSC ble identifisert ved bruk av en multivariabel Cox-modell med baklengs seleksjon: alder ≥ 65 år og røyker eller tidligere røyker (se pkt. 4.4 og 4.8).

Dødelighet

Økt dødelighet ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere. Dødeligheten skyldtes hovedsakelig kardiovaskulære hendelser, infeksjoner og maligniteter.

Tabell 15: Insidensrate og hasardratio for dødelighet^a

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^b	Kun tofacitinib^c	TNF-hemmer (TNFi)
Dødelighet (uansett årsak)				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
Dødelige infeksjoner				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,07, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	
Dødelige KV-hendelser				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
Dødelige maligniteter				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
HR (95 % KI) vs TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, Inf)	2,53 (0,30, 21,64)	

^a Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingsslutt.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^c Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, KV = kardiovaskulær, Inf = infinity

Psoriasisartritt

Effekt og sikkerhet av tofacitinib filmdrasjerte tabletter ble vurdert i 2 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier hos voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd). Det var et krav om at pasientene hadde aktiv plakkpsoriasis ved screeningkontrollen. For begge studiene hadde de primære endepunktene en ACR20-responsrate og endring fra baseline for HAQ-DI i måned 3.

PsA-I-studien (OPAL BROADEN) evaluerte 422 pasienter som hadde en tidligere utilstrekkelig respons (pga. manglende effekt eller intoleranse) på en csDMARD (MTX for 92,7 % av pasientene);

32,7 % av pasientene i denne studien hadde en tidligere utilstrekkelig respons på >1 csDMARD eller 1 csDMARD og en målrettet syntetisk DMARD (tsDMARD). I OPAL BROADEN var tidligere behandling med TNF-hemmer ikke tillatt. Det var krav om at alle pasientene samtidig fikk behandling med 1 csDMARD; 83,9 % av pasientene fikk samtidig behandling med MTX, 9,5 % av pasientene fikk samtidig behandling med sulfasalazin, og 5,7 % av pasientene fikk samtidig behandling med leflunomid. Median varighet av PsA-sykdom var 3,8 år. Totalt 79,9 % og 56,2 % av pasientene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved baseline. Pasienter som var randomisert til tofacitinib, fikk 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig i 12 måneder. Pasienter som var randomisert til placebo, gikk i måned 3 blindet over til enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig og fikk behandling til måned 12. Pasienter som var randomisert til adalimumab (aktiv kontrollarm), fikk 40 mg subkutan annenhver uke i 12 måneder.

PsA-II-studien (OPAL BEYOND) evaluerte 394 pasienter som fikk seponert en TNF-hemmer pga. manglende effekt eller intoleranse; 36,0 % hadde en tidligere utilstrekkelig respons på >1 biologisk DMARD. Det var krav om at alle pasientene samtidig fikk behandling med 1 csDMARD; 71,6 % av pasientene fikk samtidig behandling med MTX, 15,7 % av pasientene fikk samtidig behandling med sulfasalazin, og 8,6 % av pasientene fikk samtidig behandling med leflunomid. Median varighet av PsA-sykdom var 7,5 år. Totalt 80,7 % og 49,2 % av pasientene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved baseline. Pasienter som var randomisert til tofacitinib, fikk 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig i 6 måneder. Pasienter som var randomisert til placebo, gikk i måned 3 blindet over til enten tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig og fikk behandling til måned 6.

Tegn og symptomer

Behandling med tofacitinib førte til signifikante forbedringer i enkelte tegn og symptomer på PsA, etter vurdering med ACR20-responskriteriene og sammenlignet med placebo i måned 3. Effekteresultatene for viktige vurderte endepunkter er angitt i tabell 16.

Tabell 16: Andel (%) PsA-pasienter som hadde klinisk respons og gjennomsnittlig endring fra baseline i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene

Behandlingsgruppe	Utilstrekkelig respons ^a på syntetisk DMARD (TNFi-naiv)			Utilstrekkelig respons på TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Måned 3	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
Måned 6	NA	59 %	64 %	NA	60 %
Måned 12	NA	68 %	60 %	–	–
ACR50					
Måned 3	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
Måned 6	NA	38 %	42 %	NA	38 %
Måned 12	NA	45 %	41 %	–	–
ACR70					
Måned 3	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
Måned 6	NA	18 %	30 %	NA	21 %
Måned 12	NA	23 %	29 %	–	–
ΔLEI ^f					
Måned 3	–0,4	–0,8	–1,1 [*]	–0,5	–1,3 [*]
Måned 6	NA	–1,3	–1,3	NA	–1,5
Måned 12	NA	–1,7	–1,6	–	–
ΔDSS ^f					
Måned 3	–2,0	–3,5	–4,0	–1,9	–5,2 [*]
Måned 6	NA	–5,2	–5,4	NA	–6,0
Måned 12	NA	–7,4	–6,1	–	–

	Utilstrekkelig respons ^a på syntetisk DMARD (TNFi-naiv)			Utilstrekkelig respons på TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Behandlings-gruppe	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig
PASI75 ^g					
Måned 3	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Måned 6	NA	46 %	55 %	NA	34 %
Måned 12	NA	56 %	56 %	–	–

^a Nominell $p \leq 0,05$; ^{**} Nominell $p < 0,001$; ^{***} Nominell $p < 0,0001$ for aktiv behandling versus placebo ved måned 3.

Forkortelser: BSA = body surface area (kroppsoverflate); Δ LEI = endring fra baseline i Leeds Enthesitis Index; Δ DSS = endring fra baseline i Dactylitis Severity Score; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥ 20 %, 50 %, 70 % forbedring; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (konvensjonelt syntetisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel); N = antall randomiserte og behandlede pasienter; NA = not applicable (ikke relevant), siden data for placebobehandling ikke er tilgjengelig etter måned 3 pga. overgang fra placebo til tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig; SC q2w = subkutant én gang annenhver uke; TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer); PASI = Psoriasis Area and Severity index (psoriasis areal- og alvorlighetsindeks); PASI75 = ≥ 75 % forbedring i PASI.

^a Utilstrekkelig respons på minst 1 csDMARD pga. manglende effekt og/eller intoleranse.

^b Utilstrekkelig respons på minst 1 TNFi pga. manglende effekt og/eller intoleranse.

^c OPAL BEYOND varte i 6 måneder.

^d Oppnådde en statistisk signifikans globalt ved $p \leq 0,05$ iht. den forhåndsspesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).

^e Oppnådd statistisk signifikans i ACR-familien (ACR50 og ACR70) ved $p \leq 0,05$ iht. den forhåndsspesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).

^f For pasienter med baselinescore > 0 .

^g For pasienter med baseline BSA ≥ 3 % og PASI > 0 .

Både TNF-hemmer-naive pasienter og pasienter med utilstrekkelig respons på TNF-hemmer, hadde signifikant høyere ACR20-responstrater etter å ha blitt behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig, sammenlignet med placebo ved måned 3. Undersøkelser knyttet til alder, kjønn, rase, sykdomsaktivitet ved baseline og PsA-subtype identifiserte ingen forskjeller i respons på tofacitinib. Antallet pasienter som også hadde mutilans artritt eller aksial artritt, var for lite til å utføre en relevant vurdering. Statistisk signifikante ACR20-responstrater ble observert ved bruk av tofacitinib 5 mg to ganger daglig i begge studiene, så tidlig som i uke 2 (første vurdering etter baseline) sammenlignet med placebo.

I OPAL BROADEN ble MDA-respons (respons på minimal sykdomsaktivitet) oppnådd med 26,2 %, 25,5 % og 6,7 % hos pasienter som ble behandlet med hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig, adalimumab og placebo (forskjell mellom behandling med tofacitinib 5 mg to ganger daglig og placebo var 19,5 % [95 % KI: 9,9; 29,1]) ved måned 3. I OPAL BEYOND ble MDA oppnådd med 22,9 % og 14,5 % hos pasienter som ble behandlet med hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig og placebo, men tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde ikke nominell statistisk signifikans (behandlingsforskjell fra placebo på 8,4 % [95 % KI: -1,0; 17,8] ved måned 3).

Radiografisk respons

I OPAL BROADEN-studien ble progresjonen av strukturell leddskade vurdert med bildediagnostikk, der van der Heijdes modifiserte Total Sharp Score (mTSS) ble brukt. Andelen av pasienter med radiografisk progresjon (mTSS-økning fra baseline på mer enn 0,5) ble vurdert ved måned 12. Ved måned 12 hadde 96 % og 98 % av pasientene som fikk hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig og adalimumab 40 mg subkutant annenhver uke, ingen radiografisk progresjon (mTSS-økning fra baseline på mindre enn eller tilsvarende 0,5).

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

Forbedring i fysisk funksjon ble målt med HAQ-DI. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, viste større forbedring ($p \leq 0,05$) fra baseline i fysisk funksjon sammenlignet med placebo i måned 3 (se tabell 17).

Tabell 17: Endring fra baseline i HAQ-DI i PsA-studiene OPAL BROADEN og OPAL BEYOND

Behandlings-gruppe	Minste kvadraters gjennomsnittsendring fra baseline for HAQ-DI				
	Utilstrekkelig respons ^a på konvensjonelt syntetisk DMARD (TNFi-naiv)			Utilstrekkelig respons ^b på TNFi	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Adalimumab 40 mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig
N	104	107	106	131	129
Måned 3	-0,18	-0,35 ^{c, *}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c, ***}
Måned 6	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
Måned 12	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Nominell $p \leq 0,05$; *** Nominell $p < 0,0001$ for aktiv behandling versus placebo ved måned 3.

Forkortelser: DMARD = sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (sykdomsspesifikt spørreskjema om mål på fysisk funksjonsevne); N = totalt antall pasienter i den statistiske analysen; SC q2w = subkutan en gang annenhver uke; TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer).

^a Utilstrekkelig respons på minst én konvensjonell syntetisk DMARD (csDMARD) pga. manglende effekt og/eller intoleranse.

^b Utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer (TNFi) pga. manglende effekt og/eller intoleranse.

^c Oppnådd statistisk signifikans globalt med $p \leq 0,05$ iht. den forhåndsspesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).

HAQ-DI-responderraten (respons definert som en reduksjon fra baseline på $\geq 0,35$) ved måned 3 i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene var på hhv. 53 % og 50 % hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, hhv. 31 % og 28 % hos pasienter som fikk placebo, og 53 % hos pasienter som fikk adalimumab 40 mg subkutan annenhver uke (kun OPAL BROADEN).

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved hjelp av SF-36v2, og fatigue ble vurdert ved hjelp av FACIT-F. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, viste større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo i SF-36v2, domenet for fysisk funksjon, SF-36v2, total score for fysisk komponent og FACIT-F-score ved måned 3 i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene (nominell $p \leq 0,05$). Forbedringer fra baseline i SF-36v2 og FACIT-F ble opprettholdt gjennom måned 6 (OPAL BROADEN og OPAL BEYOND) og måned 12 (OPAL BROADEN).

Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, viste større forbedring av artrittmerter (målt med en visuell analog skala fra 0–100) fra baseline ved uke 2 (første vurdering etter baseline) og gjennom måned 3, sammenlignet med placebo i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene (nominell $p \leq 0,05$).

Ankyloserende spondylitt

Det kliniske utviklingsprogrammet for å vurdere effekt og sikkerhet av tofacitinib omfattet en placebokontrollert bekreftende studie (studie AS-I). AS-I-studien var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, 48-ukers klinisk studie med 269 voksne pasienter som ikke viste tilstrekkelig respons (utilstrekkelig klinisk respons eller intoleranse) på minst 2 NSAID-er. Pasientene ble randomisert og behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller placebo i 16 uker med blindet behandling, og deretter ble alle satt på tofacitinib 5 mg to ganger daglig i ytterligere 32 uker. Pasientene hadde aktiv sykdom slik det er definert ved både Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) og ryggsmertescore (BASDAI, spørsmål 2) på mer enn eller lik 4 til tross for behandling med ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID), kortikosteroid eller DMARD.

Omtrent 7 % og 21 % av pasientene brukte hhv. metotreksat eller sulfasalazin samtidig fra baseline til uke 16. Pasientene kunne få en stabil, lav dose av orale kortikosteroider (8,6 % fikk dette) og/eller NSAID-er (81,8 % fikk dette) fra baseline til uke 48. Tjueto prosent av pasientene hadde utilstrekkelig respons på 1 eller 2 TNF-blokkere. Det primære endepunktet var å evaluere andelen pasienter som oppnådde en ASAS20-respons ved uke 16.

Klinisk respons

Pasienter behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde større forbedringer i ASAS20- og ASAS40-responsen sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 18). Responsen ble opprettholdt fra uke 16 til uke 48 hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Tabell 18: ASAS20- og ASAS40-respons ved uke 16, studie AS-I

	Placebo (N = 136)	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 133)	Forskjell fra placebo (95 % KI)
ASAS20-respons*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40-respons*, %	13	41	28 (18, 38)**

* kontrollert for type I-feil

** p<0,0001.

Effekten av tofacitinib ble påvist hos bDMARD-naive og TNF-indekvate respondere (IR) / bDMARD-erfarne (ikke-IR) pasienter (tabell 19).

Tabell 19. ASAS20- og ASAS40-respons (%) etter behandlingshistorikk ved uke 16, studie AS-I

Tidligere behandlings- historikk	Effektendepunkt					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N	Forskjell fra placebo (95 % KI)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N	Forskjell fra placebo (95 % KI)
bDMARD-naive	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
Bruk av TNFi-IR eller bDMARD (ikke-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = en forbedring fra baseline ≥ 20 % og ≥ 1 enhet økning i minst 3 domener på en skala fra 0 til 10, og ingen forverring på ≥ 20 % og ≥ 1 enhet i det gjenværende domenet; ASAS40 = en forbedring fra baseline ≥ 40 % og ≥ 2 enheter i minst 3 domener på en skala fra 0 til 10 og ingen forverring i det gjenværende domenet; bDMARD = biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel; KI = konfidensintervall; ikke-IR = ikke tilstrekkelig respons; TNFi-IR = ikke tilstrekkelig respons på tumornekrosefaktorhemmer.

Forbedringene i komponentene i ASAS-responsen og andre målinger av sykdomsaktivitet var høyere i tofacitinib 5 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo ved uke 16, som vist i tabell 20. Forbedringene ble opprettholdt fra uke 16 til uke 48 hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Tabell 20: ASAS-komponenter og andre mål for sykdomsaktivitet ved uke 16, studie AS-I

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 133)		Forskjell fra placebo (95 % KI)
	Baseline (gjennomsnitt)	Uke 16 (LSM- endring fra baseline)	Baseline (gjennomsnitt)	Uke 16 (LSM- endring fra baseline)	
ASAS-komponenter					
- Global pasientvurdering av sykdomsaktivitet (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
- Total rygggradssmerte (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 133)		
	Baseline (gjennomsnitt)	Uke 16 (LSM- endring fra baseline)	Baseline (gjennomsnitt)	Uke 16 (LSM- endring fra baseline)	Forskjell fra placebo (95 % KI)
– BASFI (0–10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
– Betennelse (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI-score ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* kontrollert for type I-feil

** p<0,0001.

^a Målt på en numerisk klassifiseringsskala med 0 = ikke aktiv eller ingen smerte, 10 = svært aktiv eller mest intens smerte.

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index målt på en numerisk klassifiseringsskala med 0 = lett og 10 = umulig.

^c Betennelse er gjennomsnittet av to pasientrapporterte egevalueringer av stivhet i BASDAI.

^d Totalscore fra Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^e Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

^f Høysensitivt C-reaktivt protein.

^g Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score med C-reaktivt protein.

LSM = minste kvadraters metode

Andre helserelaterte resultater

Pasienter behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde større forbedringer fra baseline i Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) (-4,0 vs -2,0) og i funksjonell vurdering av kronisk sykdomsterapi (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) – utmattelse (FACIT-F) total score (6,5 kontra 3,1) sammenlignet med placebobehandlede pasienter ved uke 16 (p<0,001). Pasienter behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde konsekvent større forbedringer fra baseline i Short Form Health Survey versjon 2 (SF-36v2), Physical Component Summary (PCS) sammenlignet med placebobehandlede pasienter ved uke 16.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tofacitinib i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved juvenil idiopatisk artritt og ved ulcerøs kolitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrering av tofacitinib 11 mg depottablett oppnås høyeste plasmakonsentrasjon innen 4 timer, og halveringstiden er ~6 timer. Likevekts («Steady state»)-konsentrasjoner oppnås etter 48 timer med minimal akkumulering etter administrering én gang daglig. Steady-state AUC og C_{max} for tofacitinib 11 mg depottablett administrert én gang daglig er ekvivalent med de for tofacitinib 5 mg filmdrasjerte tablett administrert to ganger daglig.

Absorpsjon og distribusjon

Samtidig administrering av tofacitinib 11 mg depottablett med et fettrikt måltid førte ikke til noen endringer i AUC, mens C_{max} økte med 27 %.

Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet på 87 l. Cirka 40 % av sirkulerende tofacitinib er bundet til plasmaproteiner. Tofacitinib binder seg hovedsakelig til albumin og ser ikke ut til å binde seg til α 1-syre-glykoprotein. Tofacitinib distribueres likt mellom røde blodceller og plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Clearancemekanismer for tofacitinib er cirka 70 % levermetabolisme og 30 % renal utskillelse av modersubstansen. CYP3A4 står for hoveddelen av metaboliseringen av tofacitinib, mens CYP2C19 står for en liten del. I en klinisk studie med radioaktiv sporing, representerte 65 % av den totale sirkulerende radioaktiviteten uendret virkestoff, mens de resterende 35 % ble tilskrevet 8 metabolitter der hver av dem utgjorde mindre enn 8 % av total radioaktivitet. Alle metabolitter har vært observert i dyrearter og predikeres å være minst 10 ganger mindre potente enn tofacitinib når det gjelder JAK1/3-hemming. Det ble ikke registrert evidens på stereokonversjon i humane prøver. Den farmakologiske aktiviteten til tofacitinib tilskrives modersubstansen. *In vitro* er tofacitinib et substrat for MDR1, men ikke for brystkreft-resistensprotein (BCRP), OATP1B1/1B3, eller OCT1/2.

Farmakokinetikk hos pasienter

Den enzymatiske aktiviteten til CYP-enzymet er redusert hos RA-pasienter pga. kronisk inflammasjon. Hos RA-pasienter varierer ikke oral clearance av tofacitinib-doser over tid, noe som indikerer at behandlingen med tofacitinib ikke normaliserer CYP-enzymaktivitet.

Analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk hos RA-pasienter indikerte at systemisk eksponering (AUC) av tofacitinib i ytterpunktene for kroppsvekt (40 kg, 140 kg) var liknende (innenfor 5 %) som for en pasient på 70 kg. Eldre pasienter på 80 år ble estimert til å ha mindre enn 5 % høyere AUC sammenlignet med gjennomsnittsalderen på 55 år. Kvinner ble estimert til å ha 7 % lavere AUC sammenlignet med menn. De tilgjengelige dataene har også vist at det ikke er noen store forskjeller i tofacitinib AUC mellom pasienter med hvit og svart hudfarge og de med asiatisk avstamning. Et tilnærmet lineært forhold mellom kroppsvekt og distribusjonsvolum ble observert, noe som førte til høyere toppverdi (C_{max}) og lavere bunnverdi (C_{min}) hos lettere pasienter. Denne forskjellen regnes imidlertid ikke for å være klinisk relevant. Variabiliteten i tofacitinib AUC fra person til person (variasjonskoeffisient uttrykt i prosent) er vurdert å være cirka 27 %.

Resultater fra analyse av populasjonsbasert farmakokinetikk hos pasienter med aktiv PsA eller AS samsvarer med resultater fra pasienter med RA.

Nedsatt nyrefunksjon

Personer med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) hadde hhv. 37 %, 43 % og 123 % høyere AUC sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Hos personer med terminal nyresvikt (end-stage renal disease; ESRD) bidro dialysebehandling relativt lite til total clearance av tofacitinib. Etter en enkeltdose på 10 mg var gjennomsnittlig AUC, basert på konsentrasjoner målt hos personer med ESRD på en dag uten dialysebehandling, cirka 40 % høyere (90 % konfidensintervaller: 1,5–95 %) sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. I kliniske studier ble tofacitinib ikke evaluert hos pasienter med baseline kreatininclearanceverdier (estimert med Cockcroft-Gault likning) som var lavere enn 40 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde hhv. 3 % og 65 % høyere AUC sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. I kliniske studier ble tofacitinib ikke evaluert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2 og 4.4) eller hos pasienter som testet positivt på hepatitt B eller C.

Interaksjoner

Tofacitinib er ikke en hemmer eller induktor av CYP'er (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og er ikke en hemmer av UGT'er (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er ikke en hemmer av MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, eller MRP ved konsentrasjoner av klinisk betydning.

Sammenligning av farmakokinetikken til depotformuleringer og filmdrasjerte formuleringer

Tofacitinib 11 mg depottabletter én gang daglig har vist seg å ha tilsvarende farmakokinetikk (AUC og C_{max}) som tofacitinib 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det observert effekter på immunforsvaret og det hematopoietiske systemet som ble tilskrevet de farmakologiske egenskapene (JAK-hemming) til tofacitinib. Sekundære effekter fra immunsuppresjon, f.eks. bakterie- og virusinfeksjoner og lymfom, ble observert ved klinisk relevante doser. Lymfom ble observert hos 3 av 8 voksne aper ved 6 eller 3 ganger det kliniske eksponeringsnivået av tofacitinib (ubundet AUC hos mennesker ved en dose på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig) og hos 0 av 14 unge aper ved 5 eller 2,5 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Eksponering hos aper ved dosenivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) for lymfomene var omtrent 1 eller 0,5 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Andre funn ved doser som overskred human eksponering inkluderte effekter på lever og gastrointestinalsystemet.

Tofacitinib er ikke mutagent eller gentoksisk basert på resultatene fra en rekke *in vitro*- og *in vivo*-tester for genmutasjoner og kromosomavvik.

Tofacitinibs karsinogene potensiale ble undersøkt i en 6 måneder lang studie på rasH2 transgen karsinogenitet hos mus og en 2 år lang studie på karsinogenitet hos rotter. Tofacitinib var ikke karsinogent hos mus ved eksponeringer på opptil 38 eller 19 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Benigne testikulære interstitielle (Leydig) celletumorer ble observert hos rotter: benigne Leydig-celletumorer hos rotter er ikke forbundet med en risiko for Leydig-celletumorer hos mennesker. Hibernomer (malignitet i brunt fettvev) ble observert hos hunnrotter ved eksponering på større enn eller lik 83 eller 41 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Benigne thymomer ble observert hos hunnrotter ved 187 eller 94 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig.

Tofacitinib viste seg å være teratogent hos rotter og kaniner og å påvirke fertilitet hos hunnrotter (reduert graviditetsfrekvens; redusert antall gule legemer, implantasjonssteder og levedyktige fostre; og en økning i tidlige resorpsjoner), fødsel og peri-/postnatal utvikling. Tofacitinib hadde ingen effekter på fertilitet, sædmotilitet eller sædkonsentrasjon hos hanner. Tofacitinib ble utskilt i melk hos lakterende rotter i konsentrasjoner som var ca. 2 ganger høyere enn serumkonsentrasjonen fra 1 til 8 timer etter at dosen ble tatt. I studier utført på unge rotter og aper var det ingen tofacitinib-relaterte effekter på skjelettutviklingen hos hanner eller hunner ved eksponeringer tilsvarende de som oppnås ved godkjente doser hos mennesker.

Ingen tofacitinib-relaterte funn ble observert i studier på unge dyr som indikerer en høyere følsomhet hos pediatriske populasjoner sammenlignet med voksne. I fertilitetsstudien av unge rotter ble det ikke

observert bevis for utviklingstoksisitet, effekter på seksuell modning eller bevis for reproduksjonstoksisitet (parring og fertilitet) etter kjønnsmodning. I studier av unge rotter i 1 måned og unge aper i 39 uker ble det observert tofacitinib-relaterte effekter på immunologiske og hematologiske parametere som var i samsvar med hemming av JAK1/3 og JAK2. Disse effektene var reversible og i samsvar med de som også ble observert hos voksne dyr ved lignende eksponeringsnivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Sorbitol (E420)
Hydroksyetylcellulose
Kopovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Celluloseacetat
Hydroksypropylcellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Triacetin
Jernoksid, rødt (E172)

Fargestoff

Skjellakk (E904)
Ammoniumhydroksid (E527)
Propylenglykol (E1520)
Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-bokser med to silikageltørkemidler og barnesikret polypropylenlokk som inneholder 30 eller 90 depottabletter.

Blisterbrett av aluminiumsfolie/PVC med bakside av aluminiumsfolie, som inneholder 7 depottabletter. Hver pakning inneholder 28 eller 91 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2017
Dato for siste fornyelse: 4. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder tofacitinibsitrat, tilsvarende 1 mg tofacitinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 2,39 mg propylenglykol.

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 0,9 mg natriumbenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tofacitinib er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (reumatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller rnegativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter i alderen 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er).

Tofacitinib kan gis i kombinasjon med metotreksat (MTX) eller som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når fortsatt behandling med MTX er uhensiktsmessig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av spesialist som har erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander der tofacitinib er indisert.

Dosering

Tofacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (MTX).

Den anbefalte dosen til pasienter i alderen 2 år og eldre er basert på følgende vektkategorier:

Tabell 1: Tofacitinib-dose for pasienter i alderen 2 år og eldre, med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil PsA

Kroppsvekt (kg)	Doseregime
10 – <20	3,2 mg (3,2 ml mikstur, oppløsning) to ganger daglig
20 – <40	4 mg (4 ml mikstur, oppløsning) to ganger daglig
≥40	5 mg (5 ml mikstur, oppløsning eller 5 mg filmdrasjert tablett) to ganger daglig

Pasienter som veier ≥40 kg behandlet med 5 ml tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig kan bytte til 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig. Pasienter som veier <40 kg kan ikke bytte fra tofacitinib mikstur, oppløsning.

Dosejustering

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk med MTX.

Midlertidig seponering og avslutning av behandling

Tilgjengelige data tyder på at klinisk forbedring ble observert innen 18 uker etter behandlingsstart med tofacitinib. Fortsatt behandling bør vurderes grundig på nytt hos pasienter som ikke viser noen klinisk forbedring innen denne tidsrammen.

Dersom en pasient får en alvorlig infeksjon skal behandling med tofacitinib seponeres midlertidig frem til infeksjonen er under kontroll.

Midlertidig seponering kan være nødvendig for å håndtere doserelaterte unormale funn i laboratorieprøver, inkludert lymfopeni, nøytropeni og anemi. Som beskrevet i Tabell 2, 3 og 4 under, vil alvorligheten av de unormale funnene i laboratorieprøvene bestemme om man skal seponere midlertidig eller avslutte behandlingen (se pkt. 4.4).

Det anbefales at behandling ikke initieres hos pediatriske pasienter med en absolutt lymfocytverdi (ALC) lavere enn 750 celler/mm³.

Tabell 2: Lav absolutt lymfocytverdi

Lav absolutt lymfocytverdi (ALC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (celler/mm ³)	Anbefaling
ALC høyere enn eller lik 750	Dosen bør opprettholdes.
ALC 500-750	Ved vedvarende reduksjon i dette området (2 etterfølgende verdier i dette området ved rutinetesting), anbefales midlertidig dosereduksjon eller seponering inntil ALC er høyere enn 750. For pasienter som får tofacitinib 5 mg to ganger daglig bør dosering seponeres. Når ALC er høyere enn 750, gjenopptas behandlingen på en klinisk hensiktsmessig måte.
ALC lavere enn 500	Dersom laboratorieverdien bekreftes ved gjentatt testing innen 7 dager, bør behandlingen avsluttes.

Det anbefales at behandling ikke initieres hos pediatriske pasienter med et absolutt nøytrofiltall (ANC) lavere enn 1200 celler/mm³.

Tabell 3: Lavt absolutt nøytrofittall

Lavt absolutt nøytrofittall (ANC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (celler/mm³)	Anbefaling
ANC høyere enn 1000	Dosen bør opprettholdes.
ANC 500–1000	Ved vedvarende reduksjon i dette området (2 etterfølgende verdier i dette området ved rutinetesting), anbefales midlertidig dosereduksjon eller seponering inntil ANC er høyere enn 1000. For pasienter som får tofacitinib 5 mg to ganger daglig bør dosering seponeres. Når ANC er høyere enn 1000, gjenopptas behandlingen på en klinisk hensiktsmessig måte.
ANC lavere enn 500	Hvis laboratorieverdien bekreftes ved gjentatt testing innen 7 dager, bør behandlingen avsluttes.

Det anbefales at behandling ikke initieres hos pediatriske pasienter med hemoglobinverdier lavere enn 10 g/dl.

Tabell 4: Lav hemoglobinverdi

Lav hemoglobinverdi (se pkt. 4.4)	
Laboratorieverdi (g/dl)	Anbefaling
Reduksjon på mindre enn eller lik 2 g/dl, og en verdi som er høyere enn eller lik 9,0 g/dl	Dosen bør opprettholdes.
Reduksjon på mer enn 2 g/dl, eller en verdi som er lavere enn 8,0 g/dl (bekreftet ved gjentatt testing)	Midlertidig seponering anbefales inntil hemoglobinverdiene er normalisert.

Interaksjoner

Total daglig dose med tofacitinib bør reduseres til én 5 mg filmdrasjert tablett én gang daglig eller vektbasert ekvivalent én gang daglig hos pasienter som får 5 mg filmdrasjerte tabletter eller vektbasert ekvivalent to ganger daglig, hos pasienter som får en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (f.eks. ketokonazol) og hos pasienter som får 1 eller flere legemidler samtidig som resulterer i både moderat hemming av CYP3A4 og potent hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol) (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av tofacitinib mikstur, oppløsning hos eldre har ikke blitt fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Tabell 5: Dosejustering ved nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon, kategori	Klassifisering	Dosejustering ved nedsatt leverfunksjon for mikstur, oppløsning
Lett	Child Pugh A	Ingen dosejustering kreves.
Moderat	Child Pugh B	Dosen skal reduseres til 5 mg eller vektbasert ekvivalent én gang daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 5 mg eller vektbasert ekvivalent to ganger daglig (se pkt. 5.2).
Alvorlig	Child Pugh C	Tofacitinib skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 6: Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon, kategori	Kreatinin-clearance	Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon for mikstur, oppløsning
Lett	50 – 80 ml/min	Ingen dosejustering kreves.
Moderat	30 – 49 ml/min	Ingen dosejustering kreves.
Alvorlig (inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse)	< 30 ml/min	Dosen skal reduseres til 5 mg eller vektbasert ekvivalent én gang daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 5 mg eller vektbasert ekvivalent to ganger daglig. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør fortsette med redusert dose også etter hemodialyse (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon (barn under 2 år)

Sikkerhet og effekt av tofacitinib hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tofacitinib mikstur, oppløsning skal administreres ved hjelp av den medfølgende «press-inn» flaskeadapteren og den orale doseringssprøyten.

Tofacitinib tas oralt, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose (TB), alvorlige infeksjoner som sepsis, eller opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tofacitinib bør bare brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige hos:

- pasienter som er 65 år og eldre
- pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (f.eks. er eller har vært langtidsrøykere)
- pasienter med risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet)

Kombinasjon med andre behandlinger

Bruk av tofacitinib er ikke undersøkt og bør unngås i kombinasjon med biologiske legemidler som TNF-antagonister, interleukin (IL)-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, monoklonale antistoffer mot CD20, IL-17-antagonister, IL-12/IL-23-antagonister, anti-integriner, selektive kostimulerende modulatorer og potente immunsuppressiva som azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus pga. en mulig risiko for økt immunsuppresjon og økt infeksjonsfare.

Det var en høyere insidens av bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med tofacitinib og MTX, sammenlignet med tofacitinib som monoterapi i kliniske studier med RA.

Bruk av tofacitinib i kombinasjon med fosfodiesterase 4-hemmere er ikke undersøkt i kliniske studier med tofacitinib.

Venøs tromboembolisme

Det er observert alvorlige hendelser av venøs tromboembolisme, inkludert lungeemboli, hvorav noen med dødelig utfall, samt dyp venetrombose, hos pasienter som tar tofacitinib. I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med revmatoid artritt i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor ble det observert en doseavhengig økt risiko for venøs tromboembolisme der tofacitinib ble sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I en eksplorativ post hoc-analyse i denne studien ble det observert hyppigere forekomst av påfølgende venøs tromboembolisme hos pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, behandlet med tofacitinib, og som etter 12 måneders behandling hadde et D-dimernivå på $\geq 2 \times$ ULN versus pasienter med et D-dimernivå på $< 2 \times$ ULN. Dette var ikke tydelig hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Tolkning begrenses av det lave antallet hendelser av venøs tromboembolisme og den begrensede tilgjengeligheten av D-dimertesting (kun vurdert ved baseline, måned 12 og ved studieslutt). Hos pasienter som ikke hadde venøs tromboembolisme i løpet av studien, ble gjennomsnittlige D-dimernivåer signifikant redusert ved måned 12 i forhold til baseline på tvers av alle behandlingsgrupper. Det ble imidlertid observert D-dimernivåer på $\geq 2 \times$ ULN ved måned 12 hos cirka 30 % av pasientene uten påfølgende hendelser av venøs tromboembolisme, noe som indikerer begrenset spesifisitet av D-dimertesting i denne studien.

Hos pasienter med MACE eller risikofaktorer for malignitet (se også pkt. 4.4 “Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE)” og “Malignitet”) bør tofacitinib bare brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige.

Hos pasienter med andre kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme enn MACE eller malignitet, bør tofacitinib brukes med forsiktighet. Andre risikofaktorer for venøs tromboembolisme enn risikofaktorer for MACE eller malignitet inkluderer tidligere venøs tromboembolisme, pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep, immobilisering, bruk av hormonelle kombinasjonsantikonseptiva eller hormonell substitusjonsbehandling, samt arvelig koagulasjonsforstyrrelse. Pasienter bør evalueres regelmessig under tofacitinib-behandlingen for å vurdere om det er endringer i risikoen for venøs tromboembolisme.

Det bør vurderes å teste D-dimernivåer etter cirka 12 måneders behandling hos RA-pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme. Hvis resultatet fra D-dimertesting er $\geq 2 \times$ ULN,

skal det fastslås at kliniske fordeler oppveier risikoene før det tas en beslutning om å fortsette behandlingen med tofacitinib.

Pasienter med tegn og symptomer på venøs tromboembolisme skal undersøkes umiddelbart, og tofacitinib skal seponeres hos pasienter med mistenkt venøs tromboembolisme, uavhengig av dose eller indikasjon.

Retinal venetrombose

Retinal venetrombose (RVT) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tofacitinib (se pkt. 4.8). Pasientene bør rådes til umiddelbart å oppsøke medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer som tyder på RVT.

Alvorlige infeksjoner

Det har vært rapportert om alvorlige og noen ganger dødelige infeksjoner pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive fungale, virale eller andre opportunistiske patogener hos pasienter som får tofacitinib (se pkt. 4.8). Risiko for opportunistiske infeksjoner er høyere i asiatiske geografiske regioner (se pkt. 4.8). Pasienter med revmatoid artritt som tar kortikosteroider kan være predisponert for infeksjon.

Behandling med tofacitinib skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert lokaliserte infeksjoner.

Risiko og nytte med behandlingen bør vurderes før oppstart med tofacitinib hos pasienter:

- med tilbakevendende infeksjoner,
- som tidligere har hatt en alvorlig eller opportunistisk infeksjon,
- som har bodd i eller reist i områder med endemisk mykose,
- som har underliggende sykdommer som kan gjøre dem predisponert for infeksjon.

Pasienter bør monitoreres nøye for utvikling av tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling med tofacitinib. Behandlingen skal avbrytes dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, en opportunistisk infeksjon eller sepsis. En pasient som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med tofacitinib, bør umiddelbart gjennomgå fullstendig diagnostisk testing tilpasset pasienter med nedsatt immunforsvar. Egnede antimikrobiell behandling bør igangsettes, og pasienten bør gis tett oppfølging.

Siden det generelt er høyere insidens av infeksjoner hos eldre og diabetikere, bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre og pasienter med diabetes (se pkt. 4.8). Hos pasienter som er 65 år og eldre bør tofacitinib bare brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingsalternativer tilgjengelige (se pkt. 5.1).

Infeksjonsrisikoen kan være høyere ved økende grad av lymfopeni, og det bør tas hensyn til lymfocytverdiene når man vurderer hver enkelt pasients infeksjonsrisiko. Seponerings- og overvåkingskriterier for lymfopeni er omtalt i pkt. 4.2.

Tuberkulose

Risiko og nytte av behandlingen bør vurderes før tofacitinib-behandling initieres hos pasienter:

- som har vært eksponert for TB,
- som har bodd i eller reist i områder med endemisk TB.

Pasienter bør vurderes og testes for latent eller aktiv infeksjon i henhold til gjeldende retningslinjer før og under bruk av tofacitinib.

Pasienter med latent TB, og som tester positivt, bør behandles med standard antimykobakteriell behandling før bruk av tofacitinib.

Antituberkulosebehandling bør også vurderes før bruk av tofacitinib hos pasienter som tester negativt for TB men har en sykehistorie med latent eller aktiv TB og hvor et tilstrekkelig behandlingsforløp ikke kan bekreftes, samt hos de som tester negativt men har risikofaktorer for TB-infeksjon. Det er anbefalt å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av TB ved beslutninger om eventuell oppstart av antituberkulosebehandling for individuelle pasienter. Pasientene bør overvåkes nøye for utvikling av tegn og symptomer på TB, dette gjelder også pasienter som har testet negativt for latent TB-infeksjon før oppstart av behandling.

Reaktivering av virus

Reaktivering av virus og tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster) har blitt observert hos pasienter som får tofacitinib (se pkt. 4.8).

Hos pasienter som behandles med tofacitinib ser risikoen for herpes zoster ut til å være forhøyet hos:

- japanske eller koreanske pasienter,
- pasienter med en ALC lavere enn 1000 celler/mm³ (se pkt. 4.2),
- pasienter som har hatt RA lenge og som tidligere har brukt to eller flere biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er),

Påvirkningen av tofacitinib på kronisk reaktivering av virushepatitt er ukjent. Pasienter som testet positivt for hepatitt B eller C ble ekskludert fra kliniske studier. Screening for virushepatitt bør utføres i samsvar med kliniske retningslinjer før oppstart av behandling med tofacitinib.

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (inkludert hjerteinfarkt)

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) er observert hos pasienter som tar tofacitinib.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av hjerteinfarkt med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1). Pasienter som er 65 år og eldre, som er eller har vært langtidsrykere, og pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre kardiovaskulære risikofaktorer bør kun bruke tofacitinib hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 5.1).

Maligniteter og lymfoproliferativ sykdom

Tofacitinib kan påvirke pasientens forsvar mot maligniteter.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av maligniteter, spesielt NMSC, lungekreft og lymfom, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det er også observert NMSC, lungekreft og lymfom hos pasienter behandlet med tofacitinib i andre kliniske studier og etter markedsføring.

Det er observert andre maligniteter hos pasienter behandlet med tofacitinib i kliniske studier og etter markedsføring. Dette inkluderte, men er ikke begrenset til brystkreft, melanom, prostatakreft og pankreaskreft.

Hos pasienter som er 65 år og eldre, som er eller har vært langtidsrøykere, og pasienter med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet bortsett fra vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft), bør tofacitinib kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 5.1). Regelmessige hudundersøkelser anbefales for alle pasienter, og spesielt for de som har en økt risiko for hudkreft (se tabell 7 under pkt. 4.8).

Interstitiell lungesykdom

Det er også anbefalt å utvise forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt kronisk lungesykdom, da disse pasientene kan være mer utsatt for infeksjoner. Tilfeller av interstitiell lungesykdom (der enkelte hadde dødelig utfall) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med tofacitinib i kliniske RA-studier og etter markedsføring, men det er ikke kjent hvilken rolle hemmingen av januskinase (JAK) har spilt i disse tilfellene. Det er kjent at RA-pasienter med asiatisk avstamning har høyere risiko for interstitiell lungesykdom. Forsiktighet bør derfor utvises ved behandling av disse pasientene.

Gastrointestinale perforasjoner

Tilfeller av gastrointestinal perforasjon har blitt rapportert i kliniske studier, selv om betydningen av JAK-hemming i disse tilfellene ikke er kjent. Forsiktighet bør utvises ved bruk av tofacitinib hos pasienter som kan ha økt risiko for gastrointestinal perforasjon (f.eks. pasienter som tidligere har hatt divertikulitt, pasienter som også bruker kortikosteroider og/eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler). Pasienter som får nye tegn og symptomer i abdomen bør undersøkes umiddelbart for tidlig identifikasjon av gastrointestinal perforasjon.

Frakturer

Frakturer har blitt observert hos pasienter behandlet med tofacitinib.

Tofacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for frakturer, som eldre, kvinner og pasienter som bruker kortikosteroider, uavhengig av indikasjon og dosering.

Leverenzymmer

Behandling med tofacitinib ble forbundet med en økt forekomst av forhøyede verdier av leverenzym hos enkelte pasienter (se pkt. 4.8 leverenzymtester). Forsiktighet bør utvises når det vurderes oppstart med tofacitinib-behandling hos pasienter med forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT), særlig dersom man initierer behandlingen i kombinasjon med legemidler med hepatotoksisk potensiale, som MTX. Etter oppstart er det anbefalt å foreta rutinemessig overvåking av levertester og umiddelbart undersøke årsakene til eventuelle forhøyede verdier av leverenzymmer, for å identifisere mulige tilfeller av legemiddelindusert leverskade. Hvis det er mistanke om legemiddelindusert leverskade, bør behandling med tofacitinib avbrytes frem til denne diagnosen er ekskludert.

Overfølsomhet

Tilfeller av overfølsomhet ved bruk av tofacitinib har blitt rapportert etter markedsføring. Det er sett alvorlige allergiske reaksjoner inkludert angioødem og urtikaria. Hvis det oppstår alvorlig allergi eller en anafylaktisk reaksjon, skal behandling med tofacitinib avsluttes umiddelbart.

Laboratorieparametre

Lymfocytter

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økt forekomst av lymfopeni sammenlignet med placebo. Lymfocytverdier lavere enn 750 celler/mm^3 ble forbundet med en økt forekomst av alvorlige infeksjoner. Det anbefales ikke å initiere eller fortsette tofacitinib-behandling hos pasienter som har en bekreftet lymfocytverdi på lavere enn 750 celler/mm^3 . Lymfocytter bør overvåkes ved baseline og hver 3. måned etterpå. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på lymfocytverdier.

Nøytrofile

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økt forekomst av nøytropeni (færre enn 2000 celler/mm³) sammenlignet med placebo. Det er ikke anbefalt å initiere tofacitinib-behandling hos voksne pasienter med ANC lavere enn 1000 celler/mm³ og hos pediatriske pasienter med ANC lavere enn 1200 celler/mm³. ANC bør overvåkes ved baseline og etter 4 til 8 uker med behandling, og deretter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på ANC.

Hemoglobin

Behandling med tofacitinib har blitt forbundet med reduksjon i hemoglobinnivå. Det er ikke anbefalt å initiere tofacitinib-behandling hos voksne pasienter med en hemoglobinverdi på mindre enn 9 g/dl og hos pediatriske pasienter med hemoglobinverdi på mindre enn 10 g/dl. Hemoglobin bør overvåkes ved baseline og etter 4 til 8 uker med behandling, og deretter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalte endringer basert på hemoglobinnivå.

Lipidovervåking

Behandling med tofacitinib ble forbundet med økninger i lipidparametre som totalkolesterol, LDL-kolesterol (lipoproteiner med lav tetthet) og HDL-kolesterol (lipoproteiner med høy tetthet). Maksimal effekt ble generelt observert innen 6 uker. Måling av lipidparametre bør utføres 8 uker etter initiering av tofacitinib-behandling. Pasienter bør behandles i tråd med kliniske retningslinjer for behandling av hyperlipidemi. Økninger i totalkolesterol og LDL-kolesterol forbundet med tofacitinib, kan ved statinbehandling reduseres til nivåene pasienten hadde før tofacitinib-behandlingen ble initiert.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling mot diabetes

Det har vært rapportert om hypoglykemi etter oppstart av tofacitinib hos pasienter som får legemidler mot diabetes. Dosejustering av antidiabetika kan være nødvendig hvis det oppstår hypoglykemi.

Vaksinasjoner

Før oppstart med tofacitinib anbefales det at alle pasienter, spesielt pasienter med pJIA og jPsA, tar alle vaksiner som er anbefalt i gjeldende vaksinasjonsprogram. Det er ikke anbefalt å gi levende vaksiner samtidig med tofacitinib. Pasientens pre-eksisterende immunsuppresjon bør tas med i betraktningen når det besluttes om levende vaksiner skal benyttes før oppstart med tofacitinib.

Profylaktisk zoster-vaksinering bør vurderes i henhold til gjeldende vaksinasjonsprogram. Spesiell oppmerksomhet bør gis til pasienter som har hatt RA over lengre tid og som tidligere har brukt to eller flere biologiske DMARD-er. Dersom levende zoster-vaksiner administreres, bør den kun administreres til pasienter som tidligere har hatt vannkopper, eller pasienter som er seropositive for varicella zoster-virus (VZV). Dersom det er usikkert om pasienten har hatt vannkopper anbefales det å teste for antistoffer mot VZV.

Vaksinasjon med levende vaksiner bør skje minst 2 uker før, men helst 4 uker før, oppstart med tofacitinib, eller i samsvar med gjeldende vaksinasjonsprogram når det gjelder immunmodulerende legemidler. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende sekundær overføring av infeksjon fra levende vaksiner til pasienter som får tofacitinib.

Innhold av hjelpestoffer

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 2,39 mg propylenglykol i hver ml.

Eksempler på propylenglykoleksponering basert på daglige doser (se pkt. 4.2) er som følger:

- Én dose med 3,2 mg to ganger daglig av Xeljanz 1 mg/ml mikstur, oppløsning administrert til et barn som veier 10 kg til <20 kg, vil gi en propylenglykoleksponering på 1,53 mg/kg/dag.

- Én dose på 4 mg to ganger daglig av Xeljanz 1 mg/ml mikstur, oppløsning administrert til et barn som veier 20 kg til <40 kg, vil gi en propylenglykoleksponering på 0,96 mg/kg/dag.
- Én dose på 5 mg to ganger daglig av Xeljanz 1 mg/ml mikstur, oppløsning administrert til et barn som veier ≥ 40 kg, vil gi en propylenglykoleksponering på 0,60 mg/kg/dag.

Natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 0,9 mg natriumbenzoat i hver ml.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

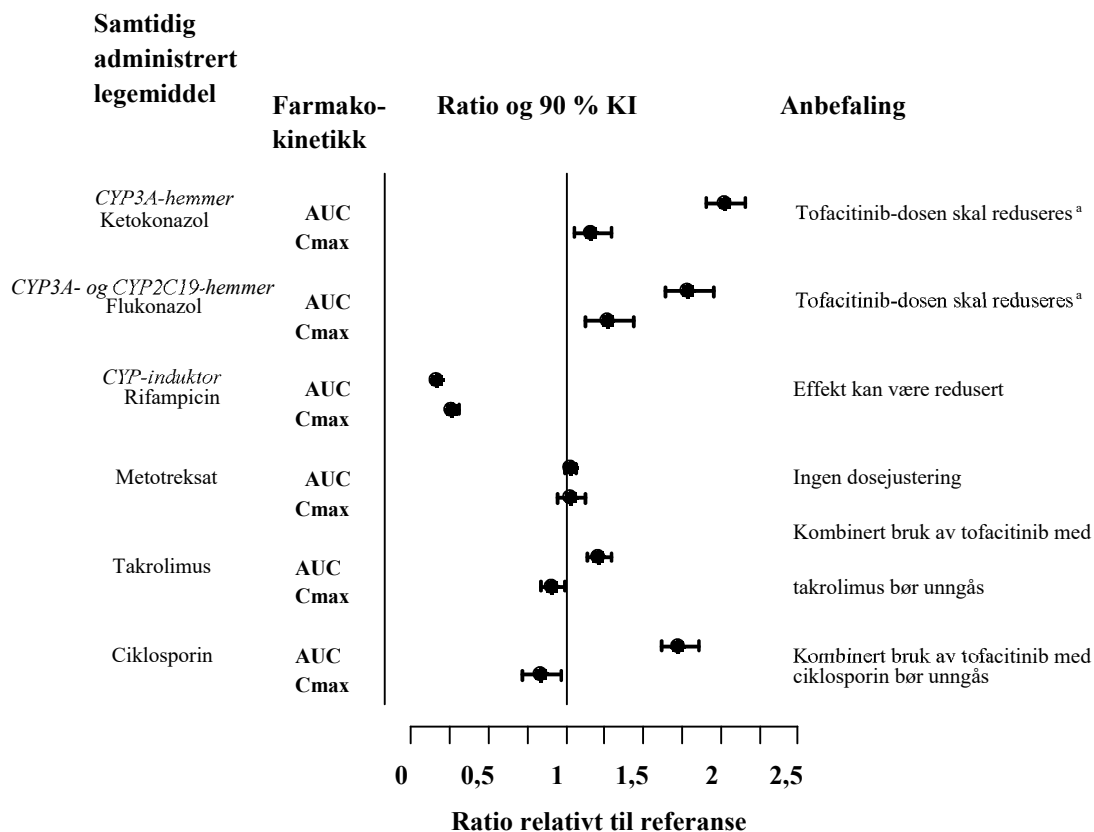
Andre legemidlers potensiale for påvirkning av farmakokinetikken (PK) til tofacitinib

Siden tofacitinib metaboliseres av CYP3A4, er en interaksjon med legemidler som hemmer eller induserer CYP3A4 sannsynlig. Tofacitinib-eksponering økes ved samtidig administrering med potente hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol) eller når samtidig administrering av ett eller flere legemidler fører til både moderat hemming av CYP3A4 og kraftig hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol) (se pkt. 4.2).

Tofacitinib-eksponering reduseres ved samtidig administrering med potente CYP-induktorer (f.eks. rifampicin). Det er ikke sannsynlig at hemmere av kun CYP2C19 eller P-glykoprotein vil endre farmakokinetikken til tofacitinib signifikant.

Samtidig administrering med ketokonazol (sterk CYP3A4-hemmer), flukonazol (moderat CYP3A4-hemmer og potent CYP2C19-hemmer), takrolimus (mild CYP3A4-hemmer) og ciklosporin (moderat CYP3A4-hemmer) økte AUC for tofacitinib, mens rifampicin (potent CYP-induktor) reduserte AUC for tofacitinib. Samtidig administrering av tofacitinib med potente CYP-induktorer (f.eks. rifampicin) kan føre til tap av eller redusert klinisk respons (se Figur 1). Samtidig administrering av potente induktorer av CYP3A4 med tofacitinib anbefales ikke. Samtidig administrering med ketokonazol og flukonazol økte tofacitinib C_{max} , mens takrolimus, ciklosporin og rifampicin reduserte tofacitinib C_{max} . Samtidig administrering med MTX 15–25 mg én gang per uke hadde ingen effekt på farmakokinetikken til tofacitinib hos RA-pasienter (se Figur 1).

Figur 1. Andre legemidlers påvirkning på farmakokinetikken til tofacitinib



Merk: Referansegruppe er administrering av kun tofacitinib.

^a Tofacitinib-dosen skal reduseres til 5 mg filmdrasjert tablett én gang daglig eller vektbasert ekvivalent av mikstur, oppløsning hos pasienter som får 5 mg eller vektbasert ekvivalent to ganger daglig (se pkt. 4.2).

Tofacitinibs potensiale til å påvirke andre legemidlers farmakokinetikk

Samtidig administrering av tofacitinib hadde ingen effekt på farmakokinetikken til orale prevensjonsmidler, levonorgestrel og etinyløstradiol, hos friske frivillige kvinner.

Hos RA-pasienter førte samtidig administrering av tofacitinib med MTX 15–25 mg én gang per uke til en reduksjon av AUC og C_{max} for MTX med hhv. 10 % og 13 %. Omfanget av reduksjonen i MTX-eksponering gir ikke grunnlag for endringer i den individualiserte doseringen av MTX.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen tilstrekkelige eller velkontrollerte studier vedrørende bruk av tofacitinib hos gravide kvinner. Tofacitinib er vist å ha teratogen effekt hos rotter og kaniner, i tillegg til å påvirke fødsel og peri/postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er bruk av tofacitinib kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder/bruk av prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med tofacitinib og i minst 4 uker etter den siste dosen.

Amning

Det er ukjent om tofacitinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Tofacitinib ble utskilt i melken hos lakterende rotter (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er bruk av tofacitinib kontraindisert ved amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Formelle studier av potensiell effekt på human fertilitet er ikke utført. Tofacitinib hemmet fertiliteten til hunnrotter, men ikke hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tofacitinib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Revmatoid artritt

De vanligste alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4). I langtidssikkerhetspopulasjonen for alle eksponeringsnivåer var de vanligste alvorlige infeksjonene som er rapportert med tofacitinib pneumoni(1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinveisinfeksjon (0,4 %), cellulitt (0,4 %), divertikulitt (0,3 %) og appendisitt (0,2 %). Blant de opportunistiske infeksjonene ble det rapportert om TB og andre mykobakterielle infeksjoner, cryptococcus, histoplasmose, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus-infeksjon, BK-virusinfeksjoner, samt listeriose, ved bruk av tofacitinib. Enkelte pasienter har hatt disseminert sykdom og ikke lokalisert sykdom. Andre alvorlige infeksjoner som ikke ble rapportert i kliniske studier kan også forekomme (f.eks. koksidioidmykose).

De hyppigst rapporterte bivirkningene i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte kliniske studiene var hodepine (3,9 %), øvre luftveisinfeksjoner (3,8 %), virusinfeksjon i øvre luftveier (3,3 %), diaré (2,9 %), kvalme (2,7 %) og hypertensjon (2,2 %).

Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen pga. bivirkninger i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte studiene var 3,8 % for pasienter som fikk tofacitinib. De vanligste infeksjonene som førte til avslutning av behandling i løpet av de første 3 månedene i kontrollerte kliniske studier var herpes zoster (0,19 %) og pneumoni (0,15 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor, er hentet fra kliniske studier av RA-, PsA- og ulcerøs kolitt-pasienter og er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 7: Bivirkninger

Organklasse-system	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni Influenza Herpes zoster Urinveisinfeksjon Sinusitt Bronkitt Nasofaryngitt Faryngitt	Tuberkulose Divertikulitt Pyelonefritt Cellulitt Herpes simplex Viral gastroenteritt Virusinfeksjon	Sepsis Urosepsis Disseminert TB Bakteriemi Pneumoni med <i>pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokk-pneumoni Bakteriell pneumoni Cytomegalovirusinfeksjon Bakteriell artritt	Tuberkulose i sentralnervesystemet Kryptokokk-meningitt Nekrotiserende fasciitt Encefalitt Stafylokokk-bakteriemi Infeksjon med <i>mycobacterium avium</i> -komplekset Atypisk mykobakterie-infeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Lungekreft Ikke-melanom hudkreft	Lymfom		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni Anemi	Leukopeni Nøytropeni			
Forstyrrelser i immunsystemet					Overfølsomhet* Angioødem* Urtikaria*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi			
Hjertesykdommer		Hjerteinfarkt			
Karsykdommer	Hypertensjon	Venøs tromboembolisme**			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspné Tette bihuler			
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter Oppkast Diaré Kvalme Gastritt Dyspepsi				
Sykdommer i lever og galleveier		Leversteatose Økt leverenzym Økte transaminaser Økt gamma-glutamyl-transferase	Unormal leverfunksjonstest		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Akne	Erytem Pruritus			

Organklasse-system	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Hevelser i ledd Tendinit	Smerter i muskler og skjelett		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Feber Fatigue			
Undersøkelser	Økt kreatin-fosfokinase i blodet	Økt kreatinin i blodet Økt kolesterol i blodet Økt LDL Vektøkning			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Senestrek Muskelstrek			

*spontanrapporterte data

**Venøs tromboembolisme inkluderer lungeemboli, dyp venetrombose og retinal venetrombose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Venøs tromboembolisme

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning som inkluderte pasienter med revmatoid artritt som var 50 år og eldre, og som hadde minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble venøs tromboembolisme observert med økt og doseavhengig forekomst hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 5.1). De fleste av disse hendelsene var alvorlige, og noen hadde dødelig utfall. Insidensratene (95 % KI) for lungeemboli for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig, og TNF-hemmere var henholdsvis 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) og 0,06 (0,01–0,17) pasienter med hendelser per 100 pasientår. Sammenlignet med TNF-hemmere var hazardratio (HR) for lungeemboli henholdsvis 2,93 (0,79–10,83) og 8,26 (2,49, 27,43) for tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig (se pkt. 5.1). Hos pasienter behandlet med tofacitinib der lungeemboli ble observert, hadde de fleste (97 %) risikofaktorer for VTE.

Alle infeksjoner

Revmatoid artritt

I kontrollerte kliniske fase 3-studier var infeksjonsratene i måned 0–3 i gruppene som fikk tofacitinib som monoterapi, enten 5 mg to ganger daglig (totalt 616 pasienter) eller 10 mg to ganger daglig (totalt 642 pasienter), på hhv. 16,2 % (100 pasienter) og 17,9 % (115 pasienter) sammenlignet med 18,9 % (23 pasienter) i placebogruppen (totalt 122 pasienter). I kontrollerte kliniske fase 3-studier med DMARD-er som bakgrunnsbehandling var infeksjonsratene i måned 0–3 i tofacitinib-pluss-DMARD-gruppene som fikk 5 mg to ganger daglig (totalt 973 pasienter) og 10 mg to ganger daglig (totalt 969 pasienter), på hhv. 21,3 % (207 pasienter) og 21,8 % (211 pasienter) sammenlignet med 18,4 % (103 pasienter) i gruppen som fikk placebo pluss DMARD (totalt 559 pasienter).

De hyppigst rapporterte infeksjonene var øvre luftveisinfeksjoner og nasofaryngitt (hhv. 3,7 % og 3,2 %).

Total insidensrate for infeksjoner med tofacitinib i langtidssikkerhetspopulasjonen ved alle eksponeringsnivåer, totalt 4867 pasienter, var 46,1 pasienter med hendelser per 100 pasientår (43,8 og 47,2 pasienter med hendelser for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig). Når det gjaldt pasienter på

monoterapi (totalt 1750), var antallet 48,9 og 41,9 pasienter med hendelser per 100 pasientår for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig. Når det gjaldt pasienter som fikk bakgrunnsbehandling med DMARD-er (totalt 3117), var antallet 41,0 og 50,3 pasienter med hendelser per 100 pasientår for hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

Alvorlige infeksjoner

Revmatoid artritt

I de kontrollerte kliniske studiene som varte i 6 måneder og 24 måneder, var forekomsten av alvorlige infeksjoner i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig som monoterapi, på 1,7 pasienter med hendelser per 100 pasientår. I gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig som monoterapi, var forekomsten på 1,6 pasienter med hendelser per 100 pasientår, i placebogruppen var forekomsten på 0 hendelser per 100 pasientår, og i MTX-gruppen var forekomsten på 1,9 pasienter med hendelser per 100 pasientår.

I studier som varte i 6, 12 eller 24 måneder, var forekomsten av alvorlige infeksjoner i gruppene som fikk hhv. 5 mg eller 10 mg tofacitinib to ganger daglig pluss DMARD, på hhv. 3,6 og 3,4 pasienter med hendelser per 100 pasientår. Gruppen som fikk placebo pluss DMARD hadde 1,7 pasienter med hendelser per 100 pasientår.

I langtidssikkerhetspopulasjonen ved alle eksponeringsnivåer var total forekomst av alvorlige infeksjoner på 2,4 og 3,0 pasienter med hendelser per 100 pasientår for tofacitinib-gruppene som fikk hhv. 5 mg og 10 mg to ganger daglig. De vanligste alvorlige infeksjonene omfattet pneumoni, herpes zoster, urinveisinfeksjon, cellulitt, gastroenteritt og divertikulitt. Det har vært rapportert tilfeller med opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig økning i alvorlige infeksjoner med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.4).

Insidensratene (95 % KI) for alvorlige infeksjoner for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23) og 2,44 (2,02, 2,92) pasienter med hendelser per 100 pasientår. Sammenlignet med TNF-hemmere var hazardratioen (HR) for alvorlige infeksjoner henholdsvis 1,17 (0,92, 1,50) og 1,48 (1,17, 1,87) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig og tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Reaktivering av virus

Følgende pasienter kan ha en økt risiko for herpes zoster: Japanske eller koreanske pasienter behandlet med tofacitinib, pasienter som hadde hatt RA over lengre tid og som tidligere hadde brukt to eller flere biologiske DMARD-er, pasienter med ALC lavere enn 1000 celler/mm³, og pasienter behandlet med 10 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en økning i herpes zoster-hendelser hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Insidensratene (95 % KI) for herpes zoster for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) og 1,18 (0,90, 1,52) pasienter med hendelser per 100 pasientår.

Laboratorietester

Lymfocytter

I de kontrollerte kliniske RA-studiene forekom det, kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig, bekreftede reduksjoner i ALC til under 500 celler/mm³ hos 0,3 % av pasientene og bekreftede reduksjoner i ALC til mellom 500 og 750 celler/mm³ hos 1,9 % av pasientene.

I langtidssikkerhetspopulasjonen i RA-studiene forekom det, kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig, bekreftede reduksjoner i ALC til under 500 celler/mm³ hos 1,3 % av pasientene og bekreftede reduksjoner i ALC til mellom 500 og 750 celler/mm³ hos 8,4 % av pasientene.

Bekreftet ALC på mindre enn 750 celler/mm³ var forbundet med økt forekomst av alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

Nøytrofile

I de kontrollerte kliniske RA-studiene forekom bekreftede reduksjoner i ANC til under 1000 celler/mm³ hos 0,08 % kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig. Det ble ikke observert bekreftede reduksjoner i ANC til under 500 celler/mm³ i noen av behandlingsgruppene. Det var ikke noen klar sammenheng mellom nøytropeni og forekomst av alvorlige infeksjoner.

I langtidssikkerhetspopulasjonen i RA-studiene var mønsteret og forekomsten av bekreftede reduksjoner i ANC i samsvar med det som ble observert i de kontrollerte kliniske studiene (se pkt. 4.4).

Leverenzymtester

Bekreftede økninger i leverenzymmer på mer enn 3 ganger den øvre normalgrensen ($3 \times \text{ULN}$ [Upper Limit of Normal]) ble observert som mindre vanlig hos RA-pasienter. Hos slike pasienter som opplevde økning i leverenzymmer, førte endring i behandlingsregime, f.eks. redusert dose av samtidig administrert DMARD, avbrudd i behandling med tofacitinib eller reduksjon av tofacitinib-dosen, til en reduksjon eller normalisering av leverenzymmer.

I den kontrollerte delen (0–3 måneder) av fase 3 i RA-studien med monoterapi (studie I, se pkt. 5.1) ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I denne studien ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I fase 3 i RA-studien med monoterapi (0–24 måneder) (studie VI, se pkt. 5.1) ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 7,1 %, 3,0 % og 3,0 % av pasientene som fikk hhv. MTX, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I denne studien ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 3,3 %, 1,6 % og 1,5 % av pasientene som fikk hhv. MTX, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I den kontrollerte delen (0–3 måneder) av fase 3 i RA-studiene med DMARD-er som bakgrunnsbehandling (studie II–V, se pkt. 5.1), ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 0,9 %, 1,24 % og 1,14 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig. I disse studiene ble ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 0,72 %, 0,5 % og 0,31 % av pasientene som fikk hhv. placebo, tofacitinib 5 mg og 10 mg to ganger daglig.

I de langvarige RA-forlengelsesstudiene med monoterapi, ble det observert ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % og 1,4 % av pasientene som fikk henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib to ganger daglig. ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ ble observert hos < 1,0 % både i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig og i gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

I de langvarige RA-forlengelsesstudiene med DMARD-er som bakgrunnsbehandling, ble ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,8 % og 1,6 % av pasientene som fikk henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib to ganger daglig. ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ ble observert hos < 1,0 % både i gruppen som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig og i gruppen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble ALAT-økninger større enn eller lik 3 x ULN observert hos henholdsvis 6,01 %, 6,54 % og 3,77 % av pasientene som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere. ASAT-økninger større enn eller lik 3 x ULN ble observert hos henholdsvis 3,21 %, 4,57 % og 2,38 % av pasientene som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere.

Lipider

Økninger i lipidparametre (totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider) ble først evaluert 1 måned etter oppstart med tofacitinib i de kontrollerte dobbeltblinde kliniske RA-studiene. Økninger ble observert på dette tidspunktet og holdt seg deretter stabile.

Endringer i lipidparametre fra baseline til avslutningen av studien (6–24 måneder) i de kontrollerte kliniske RA-studiene er oppsummert nedenfor:

- Gjennomsnittlig LDL-kolesterol økte ved Måned 12 med 15 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 20 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig, og det økte ved Måned 24 med 16 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 19 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig.
- Gjennomsnittlig HDL-kolesterol økte ved Måned 12 med 17 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 18 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig, og det økte ved Måned 24 med 19 % i tofacitinib-armen på 5 mg to ganger daglig og med 20 % i tofacitinib-armen på 10 mg to ganger daglig.

Ved avslutning av tofacitinib-behandlingen gikk lipidnivåene tilbake til baseline.

Gjennomsnittlig LDL-kolesterol/HDL-kolesterol-ratio og apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-ratio var hovedsakelig uendret hos pasienter som ble behandlet med tofacitinib.

I en kontrollert klinisk RA-studie ble økninger i LDL-kolesterol og ApoB behandlet med statiner, og nivåene av LDL-kolesterol og ApoB ble redusert til nivåene slik de var før man startet behandling med tofacitinib.

I langtidssikkerhetspopulasjonen på RA var økninger i lipidparametre i samsvar med det som ble observert i de kontrollerte kliniske studiene.

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA som var 50 år eller eldre med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, er endringer i lipidparametre fra baseline til 24 måneder oppsummert nedenfor:

- Gjennomsnittlig LDL-kolesterol økte med henholdsvis 13,80 %, 17,04 % og 5,50 % hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmer ved måned 12. Ved måned 24 var økningen henholdsvis 12,71 %, 18,14 % og 3,64 %.
- Gjennomsnittlig HDL-kolesterol økte med henholdsvis 11,71 %, 13,63 % og 2,82 % hos pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmer ved måned 12. Ved måned 24 var økningen henholdsvis 11,58 %, 13,54 % og 1,42 %.

Hjerteinfarkt

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var insidensratene (95 % KI) for ikke-dødelig hjerteinfarkt for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) og 0,16 (0,07-0,31) for pasienter med hendelser per 100 pasientår. Det ble rapportert få dødelige hjerteinfarkt, med like frekvenser hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.4 og 5.1). Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år.

Maligniteter unntatt NMSC

Revmatoid artritt

I en stor (N=4 362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var insidensratene (95 % KI) for lungekreft for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18-0,51) og 0,13 (0,05-0,26) pasienter med hendelser per 100 pasientår (se pkt. 4.4 og 5.1). Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år.

Insidensratene (95 % KI) for lymfom ved tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) og 0,02 (0,00-0,10) pasienter med hendelser per 100 pasientår (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil PsA

Bivirkningene hos JIA-pasienter i det kliniske utviklingsprogrammet var samsvarende i type og frekvens med de som ble sett hos voksne RA-pasienter, med unntak av noen infeksjoner (influenza, faryngitt, sinusitt, virusinfeksjon) og gastrointestinale sykdommer og generelle lidelser (abdominale smerter, kvalme, oppkast, feber, hodepine, hoste), som var mer vanlige i den pediatrike JIA-populasjonen. MTX var den hyppigst samtidig brukte csDMARD (på dag 1 fikk 156 av 157 pasienter på csDMARD-er MTX). Det er utilstrekkelige data om sikkerhetsprofilen til tofacitinib brukt samtidig med andre csDMARD-er.

Infeksjoner

I den dobbeltblindede delen av den sentrale fase 3-studien (studien JIA-I) var infeksjon den hyppigst rapporterte bivirkningen (44,3 %). Infeksjonene var generelt milde til moderate i alvorlighetsgrad.

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen fikk 7 pasienter alvorlige infeksjoner under behandling med tofacitinib i rapporteringsperioden (opptil 28 dager etter den siste dosen med studielegemiddel), som representerer en forekomst på 1,92 pasienter med hendelser per 100 pasientår: pneumoni, epiduralt empyem (med sinusitt og subperiosteal abscess), pilonidal cyste, appendisitt, escherichia pyelonefritt, abscess i ekstremitet og urinveisinfeksjon.

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen fikk 3 pasienter ikke-alvorlige hendelser av herpes zoster i rapporteringsperioden, som representerer en forekomst på 0,82 pasienter med hendelser per 100 pasientår. Ytterligere én (1) pasient fikk en hendelse med alvorlig herpes zoster utenfor rapporteringsperioden.

Leverhendelser

Pasienter i den sentrale JIA-studien måtte ha ASAT- og ALAT-nivåer mindre enn 1,5 ganger den øvre normalgrensen for å være kvalifisert for registrering. I den integrerte sikkerhetspopulasjonen var det 2 pasienter med ALAT-økninger på ≥ 3 ganger den øvre normalgrensen ved to påfølgende kontroller. Ingen av hendelsene oppfylte kriteriene i Hys lov. Begge pasientene fikk MTX som bakgrunnsbehandling, og begge hendelsene ble løst etter seponering av MTX og permanent seponering av tofacitinib.

Laboratorietester

Endringer i laboratorietester hos JIA-pasienter i det kliniske utviklingsprogrammet var i samsvar med de som ble sett hos voksne RA-pasienter. Pasienter i den sentrale JIA-studien måtte ha et blodplatetall på $\geq 100\ 000$ celler/mm³ for å være kvalifisert for registrering, derfor er det ingen tilgjengelig informasjon for JIA-pasienter med blodplatetall på $< 100\ 000$ celler/mm³ før behandlingsstart med tofacitinib.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdoser er det anbefalt at pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdose med tofacitinib. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

Farmakokinetikkdata fra en enkeltdose på opptil og inkludert 100 mg hos friske frivillige, indikerer at mer enn 95 % av den administrerte dosen forventes å være eliminert innen 24 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler;
ATC-kode: L04AA29

Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av JAK-familien. I enzymanalyser hemmer tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2. Til sammenligning har tofacitinib en høy grad av selektivitet for andre kinaser i det humane genomet. I humane celler har tofacitinib en preferanse for å hemme signalering med heterodimeriske cytokinreseptorer som knytter seg til JAK3 og/eller JAK1 med funksjonell selektivitet over cytokinreseptorer som signalerer via JAK2-par. Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.

Farmakodynamiske effekter

Hos RA-pasienter ble tofacitinib-behandling på opptil 6 måneder forbundet med doseavhengige reduksjoner av sirkulerende CD16/56+ naturlige dreperceller (NK-celler), med estimerte maksimale reduksjoner ca. 8–10 uker etter oppstart av behandling. Disse endringene ble som regel normalisert innen 2–6 uker etter avslutning av behandling. Behandling med tofacitinib ble forbundet med doseavhengig økning i antall B-celler. Endringer i antall sirkulerende T-lymfocytter og T-lymfocyttdundergrupper (CD3+, CD4+ og CD8+) var små og ikke konsekvente.

Etter langvarig tofacitinib-behandling (median behandlingstid på cirka 5 år) viste verdier for CD4+ og CD8+ mediane reduksjoner på hhv. 28 % og 27 % fra baseline. Som kontrast til den observerte reduksjonen etter kortvarig dosering, viste verdier for CD16/56+ naturlige dreperceller en median økning på 73 % fra baseline. Antall CD19+ B-celler viste ingen ytterligere økninger etter langvarig tofacitinib-behandling. Alle disse endringene i lymfocyttdundergrupper gikk tilbake mot baseline etter midlertidig seponering av behandling. Det var ingen evidens på en sammenheng mellom alvorlige eller opportunistiske infeksjoner eller herpes zoster og lymfocyttdundergruppeverdier (se pkt. 4.2 for overvåking av absolutte lymfocyttverdier).

Endringer i totale serumnivåer for IgG, IgM og IgA i løpet av 6 måneders dosering av tofacitinib til RA-pasienter var små, ikke doseavhengige og lignet på de som ble observert for placebo, noe som indikerte en mangel på systemisk humoral suppressjon.

Når RA-pasienter fikk behandling med tofacitinib, ble det observert hurtig reduksjon i C-reaktivt protein (CRP) i serum, og denne vedvarte under doseringen. CRP-enderinger som ble observert med tofacitinib-behandling reverseres ikke fullstendig innen 2 uker etter avslutning av behandling, noe som indikerer en lengre varighet av farmakodynamisk aktivitet sammenlignet med halveringstiden.

Vaksinestudier

I en kontrollert klinisk studie med RA-pasienter som startet opp med tofacitinib 10 mg to ganger daglig eller placebo, var antallet personer som responderte på influensavaksine nesten lik i begge gruppene: tofacitinib (57 %) og placebo (62 %). For pneumokokkpolysakkaridvaksinen var antallet personer som responderte som følger: 32 % for pasientene som fikk både tofacitinib og MTX, 62 % for tofacitinib-monoterapi, 62 % for MTX-monoterapi og 77 % for placebo. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent, men lignende resultater fremkom i en separat vaksinasjonsstudie om influensa- og pneumokokkpolysakkaridvaksiner hos pasienter som fikk langvarig behandling med tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Det ble utført en kontrollert studie hos RA-pasienter som fikk MTX som bakgrunnsbehandling, og som ble vaksinert med en levende svekket herpesvirusvaksine 2 til 3 uker før oppstart med en 12 uker lang behandling med tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller placebo. Evidens på humoral og cellemediert respons på VZV ble observert hos både tofacitinib- og placebobehandlede pasienter ved 6 uker. En slik respons var lignende responsen som ble observert hos friske frivillige som var 50 år eller eldre. En pasient uten tidligere varicella-infeksjon og uten antistoffer mot varicella ved baseline, opplevde disseminasjon av varicellavaksinestammen 16 dager etter vaksinerings. Tofacitinib ble seponert, og pasienten ble frisk etter behandling med standarddoser med antivirale legemidler. Denne pasienten fikk deretter en solid, men forsinket, humoral og cellulær respons på vaksinen (se pkt. 4.4).

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk respons

Tofacitinib fase 3-programmet for JIA består av én fullført fase 3-studie (studien JIA-I (A3921104)) og én pågående langvarig forlengelsesstudie (LTE) (A3921145). I disse studiene var følgende JIA-undergrupper inkludert: pasienter med enten RF-positiv eller RF-negativ polyartritt, forlenget oligoartritt, systemisk JIA med aktiv artritt og ingen nåværende systemiske symptomer (kalt pJIA-datasett) og to separate undergrupper med pasienter med juvenil PsA og entesittrelatert artritt (ERA). pJIA-effektpopulasjonen inkluderer imidlertid bare undergrupper med enten RF-positiv eller RF-negativ polyartritt eller forlenget oligoartritt. Inkonklusive resultater er sett i undergruppen med pasienter med systemisk JIA med aktiv artritt og ingen nåværende systemiske symptomer. Pasienter med juvenil PsA er inkludert som en separat effektundergruppe. ERA-pasienter er ikke inkludert i effektanalysen.

Alle kvalifiserte pasienter i studien JIA-I fikk i en åpen fase 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig eller vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig i 18 uker (innkjøringsfase). Pasienter som oppnådde minst JIA ACR30-respons på slutten av den åpne fasen, ble randomisert (1:1) til enten aktiv 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter, aktiv tofacitinib mikstur, oppløsning eller placebo i den 26 uker lange dobbeltblinde, placebokontrollerte fasen. Pasienter som ikke oppnådde en JIA ACR30-respons på slutten av den åpne innkjøringsfasen eller som fikk én enkeltepisode av sykdomsoppblussing på et hvilket som helst tidspunkt, ble tatt ut av studien. Totalt 225 pasienter ble registrert i den åpne innkjøringsfasen. Av disse var 173 (76,9 %) pasienter kvalifisert til å bli randomisert i den dobbeltblindede fasen til enten aktiv 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter eller vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig (n = 88) eller placebo (n = 85). Det var 58 (65,9 %) pasienter i tofacitinib-gruppen og 58 (68,2 %) pasienter i placebogruppen som fikk MTX i den dobbeltblindede fasen, noe som var tillatt, men ikke påkrevd i henhold til protokollen.

Det var 133 pasienter med pJIA (RF-positiv eller RF-negativ polyartritt og forlenget oligoartritt) og 15 pasienter med juvenil PsA randomisert i den dobbeltblindede fasen av studien og inkludert i effektanalysene presentert nedenfor.

Tegn og symptomer

En signifikant mindre andel av pasientene med pJIA i studien JIA-I behandlet med 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig eller vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig hadde sykdomsoppblussing ved uke 44 sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. En signifikant større andel av pasientene med pJIA behandlet med 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter eller tofacitinib mikstur, oppløsning oppnådde JIA ACR30-, ACR50- og ACR70-respons sammenlignet med pasienter behandlet med placebo ved uke 44 (tabell 8).

Forekomsten av sykdomsoppblussing og JIA ACR30-/ACR50-/ACR70-resultater var i favør av 5 mg tofacitinib to ganger daglig sammenlignet med placebo på tvers av undertypene RF-positiv polyartritt, RF-negativ polyartritt, forlenget oligoartritt og jPsA JIA og var i samsvar med forekomsten for den generelle populasjonen.

Forekomsten av sykdomsoppblussing og JIA ACR30-/ACR50-/ACR70-resultater var i favør av 5 mg tofacitinib to ganger daglig sammenlignet med placebo for pJIA-pasienter som fikk 5 mg tofacitinib to ganger daglig med samtidig bruk av MTX på dag 1 (n = 101 (76 %)), og pasienter som fikk tofacitinib som monoterapi (n = 32 (24 %)). I tillegg var forekomsten av sykdomsoppblussing og ACR30-/ACR50-/ACR70-resultater også i favør av 5 mg tofacitinib to ganger daglig sammenlignet med placebo for pJIA-pasienter som tidligere hadde fått bDMARD (n = 39 (29 %)), og pasienter som ikke tidligere hadde fått bDMARD (n = 94 (71 %)).

Ved uke 2 i den åpne innkjøringsfasen i studien JIA-I var JIA ACR30-responsen hos pasienter med pJIA 45,03 %.

Tabell 8: Primære og sekundære effektendepunkter hos pasienter med pJIA ved uke 44* i studien JIA-I (alle p-verdier <0,05)

Primært endepunkt (kontrollert for type I-feil)	Behandlings- gruppe	Forekomst	Forskjell (%) fra placebo (95 % KI)
Forekomst av sykdomsoppblussing	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Sekundære endepunkter (kontrollert for type I-feil)	Behandlings- gruppe	Respon- rate	Forskjell (%) fra placebo (95 % KI)
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67)	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67)	55 %	17,4 (0,65, 34,0)

	Placebo (N = 66)	38 %	
Sekundært endepunkt (kontrollert for type I-feil)	Behandlingsgruppe	Minste kvadraters gjennomsnitt (SEM)	Forskjell fra placebo (95 % KI)
Endring fra baseline i den dobbeltblinde fasen for CHAQ-indeks for funksjonsnedsettelse	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig (N = 67; n = 46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Placebo (N = 66; n = 31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = spørreskjema for vurdering av barns helsetilstand; KI = konfidensintervall; JIA = juvenil idiopatisk artritt; n = antall pasienter med observasjoner ved kontroll; N = totalt antall pasienter; SEM = standardfeil for gjennomsnitt

* Den 26 uker lange dobbeltblinde fasen er fra uke 18 til uke 44 fra og med randomiseringsdagen.

Endepunkter kontrollert for type I-feil testes i denne rekkefølgen: Sykdomsoppblussing, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ-indeks for funksjonsnedsettelse.

I den dobbeltblindede fasen viste hver av komponentene i JIA ACR-responsen større forbedring fra baseline for den åpne studiefasen (dag 1) ved uke 24 og ved uke 44 for pasienter med pJIA behandlet med tofacitinib mikstur, oppløsning dosert som 5 mg to ganger daglig eller vektbasert ekvivalent to ganger daglig sammenlignet med pasienter som fikk placebo i studien JIA-I.

Fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet

Endringer i fysisk funksjon i studien JIA-I ble målt med CHAQ-indeksen for funksjonsnedsettelse. Gjennomsnittlig endring fra baseline i den dobbeltblindede fasen for CHAQ-indeksen for funksjonsnedsettelse hos pasienter med pJIA var signifikant lavere i gruppen som fikk 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig eller vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig sammenlignet med placebo ved uke 44 (tabell 8). Gjennomsnittlig endring fra baseline i den dobbeltblindede fasen for resultatene av CHAQ-indeksen for funksjonsnedsettelse var i favør av 5 mg tofacitinib to ganger daglig sammenlignet med placebo på tvers av undertypene RF-positiv polyartritt, RF-negativ polyartritt, forlenget oligoartritt og jPsA JIA og var i samsvar med endringen for den generelle studiepopulasjonen.

Langtids sikkerhetsdata med aktiv kontrollgruppe

Studien ORAL Surveillance (A3921133) var en stor (N = 4 362), randomisert, aktivt kontrollert sikkerhetsovervåkningsstudie etter godkjenning som inkluderer pasienter med revmatoid artritt over 50 år med minst én kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer er definert som: nåværende røyker, diagnostisert hypertensjon, diabetes mellitus, familiehistorikk med prematur koronarsykdom, historikk med koronararteriesykdom inkludert historikk med revaskulariserende inngrep, koronar bypass-operasjon, hjerteinfarkt, hjertestans, ustabil angina, akutt koronarsyndrom, samt tilstedeværelse av ekstraartikulær sykdom forbundet med RA, f.eks. noduli, Sjögrens syndrom, anemi pga. kronisk sykdom, lungemanifestasjoner). De fleste (flere enn 90 %) av tofacitinibpasientene som var røykere eller tidligere røykere, hadde røyket i mer enn 10 år, og median var henholdsvis 35,0 og 39,0 røykeår. Pasienter måtte være på en stabil dose med metotreksat ved studieoppstart, dosejustering var tillatt underveis i studien.

Pasientene ble randomisert til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to ganger daglig, tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller en TNF-hemmer (TNF-hemmer var enten etanercept 50 mg én gang i uken eller adalimumab 40 mg annenhver uke) i forholdet 1:1:1. De ko-primære endepunktene var fastslått malignitet (unntatt NMSC) og fastslått alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE). Kumulativ forekomst og statistisk vurdering av endepunkter var blindet. Studien var en hendelsesdrevet studie som også krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to ganger daglig ble stoppet og pasientene ble byttet til 5 mg to ganger daglig på grunn av et doseavhengig signal om hendelser av venøs tromboembolisme. For pasienter i behandlingsarmen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig, ble de innsamlede dataene før og etter dosebyttet analysert i sin opprinnelige randomiserte behandlingsgruppe.

Studien oppfylte ikke kriteriet til ikke-underlegenhet for det primære endepunktet som var sammenligningen av de kombinerte tofacitinibdosene med TNF-hemmer, siden den øvre grenseverdien på 95 % KI for HR oversteg det forhåndsbestemte ikke-underlegenhetkriteriet på 1,8 for fastslått MACE og fastslåtte maligniteter unntatt NMSC.

Resultatene for fastslått MACE, fastslåtte maligniteter unntatt NMSC og utvalgte andre hendelser er gjengitt nedenfor.

MACE (inkludert hjerteinfarkt) og venøs tromboembolisme (VTE)

En økning i ikke-dødelig hjerteinfarkt er observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer. En doseavhengig økning i VTE-hendelser ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 9: Insidensrate og hasardratio for MACE, hjerteinfarkt og venøs tromboembolisme

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^a	Kun tofacitinib^b	TNF-hemmer (TNFi)
MACE^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Dødelig MI^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Ikke-dødelig MI^c				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (95 % KI) vs TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
VTE^d				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
PE^d				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
DVT^d				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,07, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^a Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^b Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

^c Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 60 dager etter behandlingslutt.

^d Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingslutt

Forkortelser: MACE = alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser, MI = hjerteinfarkt (myocardial infarction), VTE = venøs tromboembolisme, PE = lungeemboli, DVT = dyp venetrombose, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, Inf = infinity

Følgende prediktive faktorer for utvikling av hjerteinfarkt (med eller uten dødelig utfall) ble identifisert ved bruk av en multivariabel Cox-modell med baklengs seleksjon: alder ≥ 65 år, mann, røyker eller tidligere røyker, historikk med diabetes og historikk med koronararteriesykdom (som inkluderer hjerteinfarkt, koronar hjertesykdom, stabil angina pectoris eller prosedyrer i koronararterie (se pkt. 4.4 og 4.8).

Maligniteter

En økning i maligniteter unntatt NMSC, hovedsakelig lungekreft, lymfom og en økning i NMSC ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer.

Tabell 10: Insidensrate og hasardratio for maligniteter^a

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig ^b	Kun tofacitinib ^c	TNF-hemmer (TNFi)
Maligniteter unntatt NMSC				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Lungekreft				
IR (9 5% KI) per 100 pasientår	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Lymfom				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95 % KI) vs TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^a For maligniteter unntatt NMSC, lungekreft og lymfom, basert på hendelser som oppstod under eller etter behandlingslutt frem til studien ble avsluttet. For NMSC basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingslutt.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inneholder data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^c Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: NMSC = ikke-melanom hudkreft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall.

Følgende prediktive faktorer for utvikling av maligniteter unntatt NMSC ble identifisert ved bruk av en multivariabel Cox-modell med baklengs seleksjon: alder ≥ 65 år og røyker eller tidligere røyker (se pkt. 4.4 og 4.8).

Dødelighet

Økt dødelighet hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere ble observert. Dødeligheten skyldtes hovedsakelig kardiovaskulære hendelser, infeksjoner og maligniteter.

Tabell 11: Insidensrate og hasardratio for dødelighet^a

	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^b	Kun tofacitinib^c	TNF-hemmer (TNFi)
Dødelighet (uansett årsak)				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
Dødelige infeksjoner				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,07, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	
Dødelige KV-hendelser				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
HR (95 % KI) vs TNFi	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
Dødelige maligniteter				
IR (95 % KI) per 100 pasientår	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
HR (95 % KI) vs TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, Inf)	2,53 (0,30, 21,64)	

^a Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 28 dager etter behandlingsslutt.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^c Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, KV = kardiovaskulær, Inf = infinity

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen til tofacitinib karakteriseres av rask absorpsjon (høyeste plasmakonsentrasjon oppnås innen 0,5–1 time), rask eliminering (halveringstid på ~3 timer) og systemisk eksponering som øker proporsjonalt med dosen. Likevekts («Steady state»)-konsentrasjoner oppnås etter 24–48 timer med minimal akkumulering etter administrering to ganger daglig.

Absorpsjon og distribusjon

Tofacitinib absorberes godt og har en oral biotilgjengelighet på 74 %. Samtidig administrering av tofacitinib med et fettrikt måltid førte ikke til noen endringer i AUC, mens C_{max} ble redusert med 32 %. I kliniske studier ble tofacitinib administrert uten hensyn til måltider.

Etter intravenøs administrering var distribusjonsvolumet på 87 l. Cirka 40 % av sirkulerende tofacitinib er bundet til plasmaproteiner. Tofacitinib binder seg hovedsakelig til albumin og ser ikke ut til å binde seg til α 1-syre-glykoprotein. Tofacitinib distribueres likt mellom røde blodceller og plasma.

Biotransformasjon og eliminering

Clearancemekanismer for tofacitinib er cirka 70 % levermetabolisme og 30 % renal utskillelse av modersubstansen. CYP3A4 står for hoveddelen av metabolismen av tofacitinib, mens CYP2C19 står for en liten del. I en klinisk studie med radioaktiv sporing, representerte 65 % av den totale sirkulerende radioaktiviteten uendret virkestoff, mens de resterende 35 % ble tilskrevet 8 metabolitter der hver av dem utgjorde mindre enn 8 % av total radioaktivitet. Alle metabolitter har vært observert i dyrearter og predikeres å være minst 10 ganger mindre potente enn tofacitinib når det gjelder JAK1/3-hemming. Det ble ikke registrert evidens på stereokonversjon i humane prøver. Den farmakologiske aktiviteten til tofacitinib tilskrives modersubstansen. *In vitro* er tofacitinib et substrat for MDR1, men ikke for brystkreft-resistensprotein (BCRP), OATP1B1/1B3, eller OCT1/2.

Nedsatt nyrefunksjon

Personer med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) hadde hhv. 37 %, 43 % og 123 % høyere AUC sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Hos personer med terminal nyresvikt (end-stage renal disease; ESRD) bidro dialysebehandling relativt lite til total clearance av tofacitinib. Etter en enkeltdose på 10 mg var gjennomsnittlig AUC, basert på konsentrasjoner målt hos personer med ESRD på en dag uten dialysebehandling, cirka 40 % høyere (90 % konfidensintervaller: 1,5–95 %) sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. I kliniske studier ble tofacitinib ikke evaluert hos pasienter med baseline kreatininclearanceverdier (estimert med Cockcroft-Gault likning) som var lavere enn 40 ml/min (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) hadde hhv. 3 % og 65 % høyere AUC sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. I kliniske studier ble tofacitinib ikke evaluert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2 og 4.4) eller hos pasienter som testet positivt på hepatitt B eller C.

Interaksjoner

Tofacitinib er ikke en hemmer eller induktor av CYP'er (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og er ikke en hemmer av UGT'er (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). Tofacitinib er ikke en hemmer av MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, eller MRP ved konsentrasjoner av klinisk betydning.

Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter med juvenil idiopatisk artritt

Farmakokinetisk populasjonsanalyse basert på resultater fra både 5 mg tofacitinib filmdrasjerte tabletter to ganger daglig og vektbasert ekvivalent tofacitinib mikstur, oppløsning to ganger daglig indikerte at det var en reduksjon i både clearance og distribusjonsvolum for tofacitinib med synkende kroppsvekt hos JIA-pasienter. De tilgjengelige dataene indikerte at det ikke var noen klinisk relevante forskjeller i eksponering for tofacitinib (AUC) ut fra alder, rase, kjønn, pasienttype eller alvorlighetsgrad av sykdom ved baseline. Variabiliteten fra person til person (variasjonskoeffisient uttrykt i prosent) i (AUC) er vurdert å være cirka 24 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det observert effekter på immunforsvaret og det hematopoietiske systemet som ble tilskrevet de farmakologiske egenskapene (JAK-hemming) til tofacitinib. Sekundære effekter fra immunsuppresjon, f.eks. bakterie- og virusinfeksjoner og lymfom, ble observert ved klinisk relevante doser. Lymfom ble observert hos 3 av 8 voksne aper ved 6 eller 3 ganger det kliniske eksponeringsnivået av tofacitinib (ubundet AUC hos mennesker ved en dose på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig) og hos 0 av 14 unge aper ved 5 eller 2,5 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Eksponering hos aper ved dosenivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) for lymfomene var omtrent 1 eller 0,5 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Andre funn ved doser som overskred human eksponering inkluderte effekter på lever og gastrointestinalsystemet.

Tofacitinib er ikke mutagent eller gentoksisk basert på resultatene fra en rekke *in vitro*- og *in vivo*-tester for genmutasjoner og kromosomavvik.

Tofacitinibs karsinogene potensiale ble undersøkt i en 6 måneder lang studie på rasH2 transgen karsinogenitet hos mus og en 2 år lang studie på karsinogenitet hos rotter. Tofacitinib var ikke karsinogen hos mus ved eksponeringer på opptil 38 eller 19 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Benigne testikulære interstitielle (Leydig) celledumorer ble

observert hos rotter: benigne Leydig-celletumorer hos rotter er ikke forbundet med en risiko for Leydig-celletumorer hos mennesker. Hibernomer (malignitet i brunt fettvev) ble observert hos hunnrotter ved eksponering på større enn eller lik 83 eller 41 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. Benigne thymomer ble observert hos hunnrotter ved 187 eller 94 ganger det kliniske eksponeringsnivået på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig.

Tofacitinib viste seg å være teratogent hos rotter og kaniner og å påvirke fertilitet hos hunnrotter (reduisert graviditetsfrekvens; redusert antall gule legemer, implantasjonssteder og levedyktige fostre; og en økning i tidlige resorpsjoner), fødsel og peri-/postnatal utvikling. Tofacitinib hadde ingen effekter på fertilitet, sædmotilitet eller sædkonsentrasjon hos hanner. Tofacitinib ble utskilt i melk hos lakterende rotter i konsentrasjoner som var ca. 2 ganger høyere enn serumkonsentrasjonen fra 1 til 8 timer etter at dosen ble tatt. I studier utført på unge rotter og aper var det ingen tofacitinib-relaterte effekter på skjelettutviklingen hos hanner eller hunner ved eksponeringer tilsvarende de som oppnås ved godkjente doser hos mennesker.

Ingen tofacitinib-relaterte funn ble observert i studier på unge dyr som indikerer en høyere følsomhet hos pediatrike populasjoner sammenlignet med voksne. I fertilitetsstudien av unge rotter ble det ikke observert bevis for utviklingstoksicitet, effekter på seksuell modning eller bevis for reproduksjonstoksicitet (parring og fertilitet) etter kjønnsmodning. I studier av unge rotter i 1 måned og unge aper i 39 uker ble det observert tofacitinib-relaterte effekter på immunologiske og hematologiske parametere som var i samsvar med hemming av JAK1/3 og JAK2. Disse effektene var reversible og i samsvar med de som også ble observert hos voksne dyr ved lignende eksponeringsnivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Druesmak (inneholder propylenglykol (E1520), glyserin (E422) og naturlige smaker)
Saltsyre
Melkesyre (E270)
Renset vann
Natriumbenzoat (E211)
Sukralose (E955)
Xylitol (E967)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter anbrudd

Skal kastes 60 dager etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalflasken og -pakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite 250 ml HDPE-flasker som inneholder 240 ml mikstur, oppløsning med en barnesikret polypropylenkork med PP-folie med en varmeindusert forsegling av aluminiumsfolie og en 5 ml oral doseringssprøyte med graderinger på 3,2 ml, 4 ml og 5 ml.

Beholderens lukkesystem inkluderer også en «press-inn» flaskeadapter (PIBA) av polyetylen med lav tetthet (LDPE).

Pakningsstørrelse: hver pakning inneholder én flaske, én «press-inn» flaskeadapter og én oral doseringssprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1178/015

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2017

Dato for siste fornyelse: 4. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før markedsføring i det enkelte medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet med nasjonale myndigheter om innhold og format av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder, samt ethvert annet aspekt ved opplæringsprogrammet. Innehaver av markedsføringstillatelsen må, i ethvert medlemsland hvor Xeljanz er markedsført, sørge for at helsepersonell som forventes å forskrive Xeljanz har tilgang til/får opplæringsmateriell.

Hovedhensikten med programmet er å gi økt forståelse for risikoene ved produktet, spesielt med tanke på alvorlige infeksjoner, venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli), kardiovaskulær risiko (med unntak av hjerteinfarkt), hjerteinfarkt, herpes zoster, tuberkulose (TB) og andre opportunistiske infeksjoner, malignitet (inkludert lymfom og lungekreft), gastrointestinale perforasjoner, interstitiell lungesykdom, samt unormale funn i laboratorieprøver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må, i ethvert medlemsland hvor Xeljanz er markedsført, sørge for at helsepersonell og pasienter/omsorgsgivere som forventes å forskrive eller bruke Xeljanz har tilgang til/får følgende opplæringsmaterieil:

- Opplæringsmaterieil til lege
- Informasjonsmaterieil til pasient

- **Opplæringsmaterieil til lege** bør inneholde:
 - Preparatomtale
 - Informasjonsbrosjyre til helsepersonell
 - Sjekkliste til forskriver
 - Pasientkort
 - En referanse til nettsiden som inneholder opplæringsmateriellet og pasientkortet

- **Informasjonsbrosjyren til helsepersonell** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - Relevant informasjon om sikkerhetsmessige bekymringer som er adressert i spesielle risikominimeringstiltak (additional Risk Minimization Measures; aRMM), slik som alvorlighetsgrad og hyppighet av bivirkninger, når de forventes å inntreffe, og om de er reversible
 - Detaljer om hvilken populasjon som har høyere risiko når det gjelder de sikkerhetsmessige bekymringene som adresseres i aRMM (dvs. kontraindikasjoner, risikofaktorer, økt risiko grunnet interaksjon med enkelte andre legemidler)
 - Detaljer om hvilke populasjoner som har høyere risiko for VTE, kardiovaskulær risiko (inkludert hjerteinfarkt) og malignitet (inkludert lymfom og lungekreft)
 - Detaljer om bruk av Xeljanz hos pasienter som er 65 år og eldre, inkludert informasjon om de spesifikke risikofaktorene i denne populasjonen (for eksempel alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt, malignitet, dødelighet uansett årsak), samt detaljer om hvordan risiko ved bruk av tofacitinib til pasienter som er 65 år og eldre kan minimeres i klinisk praksis, dvs. anbefaling om at tofacitinib kun bør brukes til pasienter som er 65 år og eldre dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.
 - Detaljer om hvordan man kan minimere de sikkerhetsmessige bekymringene som adresseres i aRMM ved hjelp av passende monitorering og håndtering (dvs. hvem som kan få legemidlet, hva skal gjøres/ikke gjøres, hvem blir mest sannsynlig rammet i ulike scenarier, f.eks. når bør forskrivning/bruk av legemidlet begrenses eller stoppes, hvordan skal legemidlet administreres, når skal dosen økes/reduseres iht. laboratorieverdier, tegn og symptomer)
 - Detaljer om hvordan man kan minimere risikoen for VTE, kardiovaskulær risiko (inkludert hjerteinfarkt), og malignitet (inkludert lymfom, lungekreft og NMSC) i klinisk praksis. Det vil si:
 - VTE: Tofacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for VTE.
 - MACE og hjerteinfarkt: Hos pasienter som er 65 år og eldre, pasienter som er eller har vært langtidsrykere, og pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre kardiovaskulære risikofaktorer bør tofacitinib kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.
 - Maligniteter: Hos pasienter som er 65 år og eldre, pasienter som er eller har vært langtidsrykere, og pasienter med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet bortsett fra vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft) bør tofacitinib kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.

- dosering ved vedlikeholdsbehandling for ulcerøs kolitt: tofacitinib 10 mg to ganger daglig anbefales ikke for vedlikeholdsbehandling hos pasienter med ulcerøs kolitt som har kjente risikofaktorer for VTE, MACE og malignitet, med mindre det ikke finnes egnede behandlingsalternativer.
- Hovedbudskap i kommunikasjon med pasienter
- Instruksjoner om hvordan mulige bivirkninger skal håndteres
- Informasjon om registrene BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, ulcerøs kolitt-registre og registrene for polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA) og juvenil psoriasisartritt, samt viktigheten av å bidra til disse
- Vaksinasjonsprogram bør fullføres før behandling, da det anbefales at levende vaksiner ikke gis samtidig med tofacitinib
- **Sjekkliste til forskriver** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - Liste over tester som bør utføres ved initiell screening og oppfølging av pasient
 - Vaksiner som bør tas før behandlingsstart
 - En spesifikk referanse til det faktum at pasienten har blitt informert og forstår at tofacitinib er kontraindisert under graviditet og amming, og at fertile kvinner bør bruke effektiv prevensjon under behandling med tofacitinib og i minst 4 uker etter den siste dosen
 - At nytte-risiko-forholdet for tofacitinib bør diskuteres med pasienten, og at pasientkortet bør gis til og diskuteres med pasienten
 - Relevante komorbiditeter hvor forsiktighet anbefales ved administrering av Xeljanz, og tilstander hvor Xeljanz ikke bør administreres
 - Veiledning for å minimere risikoen for kardiovaskulære hendelser (inkludert hjerteinfarkt) og malignitet (inkludert lymfom, lungekreft og NMSC). Det vil si:
 - MACE og hjerteinfarkt: Hos pasienter som er 65 år og eldre, pasienter som er eller har vært langtidsrøykere, og pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre kardiovaskulære risikofaktorer bør tofacitinib kun brukes dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig
 - Maligniteter: Hos pasienter som er 65 år og eldre, pasienter som er eller har vært langtidsrøykere, og pasienter med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet bortsett fra vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft) bør tofacitinib kun brukes dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige.
 - Veiledning om at hos pasienter som er 65 år og eldre bør tofacitinib bare brukes dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige
 - Liste over legemidler som ikke bør brukes samtidig med Xeljanz
 - Nødvendigheten av å diskutere risiko forbundet med bruk av Xeljanz med pasientene, spesielt med tanke på dødelighet uansett årsak, infeksjoner, venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli), kardiovaskulær risiko (unntatt hjerteinfarkt), hjerteinfarkt, herpes zoster, tuberkulose (TB) og andre opportunistiske infeksjoner, malignitet (inkludert lymfom og lungekreft), gastrointestinale perforasjoner, interstitiell lungesykdom, samt unormale funn i laboratorieprøver
 - Nødvendigheten av å monitorere for tegn og symptomer og unormale resultater på laboratorieprøver, slik at man tidlig kan identifisere de risikoene som er nevnt ovenfor
- **Pasientkortet** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - En advarsel til helsepersonell som behandler pasienten, også i akuttsituasjoner, om at pasienten bruker Xeljanz
 - At behandling med Xeljanz kan gi økt risiko for infeksjoner, maligniteter (inkludert lungekreft, lymfom) og ikke-melanom hudkreft
 - At pasienter bør informere helsepersonell dersom de planlegger å ta en vaksine eller bli gravid

- Tegn og symptomer på følgende sikkerhetsmessige bekymringer og/eller når de bør oppsøke helsepersonell: Infeksjoner, venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli), hjerteinfarkt, reaktivering av herpes zoster, maligniteter (inkludert lungekreft, lymfom), ikke-melanom hudkreft, forhøyede transaminaser og potensiale for legemiddelindusert levertoksisitet, gastrointestinal perforasjon, interstitiell lungesykdom, økt immunsuppresjon ved samtidig bruk med biologiske legemidler og immunsuppressiva inkludert legemidler som reduserer antall B-lymfocytter, økt risiko for uønskede hendelser når Xeljanz brukes samtidig med MTX, innvirkning på graviditet og foster, bruk ved amming, innvirkning på effekten av vaksiner, samt bruk av levende/svekkede vaksiner
- Kontaktinformasjon til forskrivende lege
- **Nettsiden** skal inneholde:
 - Opplæringsmateriellet i digitalt format
 - Pasientkortet i digitalt format
- **Informasjonsmaterieil til pasient** bør inneholde:
 - Pakningsvedlegg
 - Pasientkort
 - Bruksanvisning

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL 5 MG BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter
tofacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer inkluderer laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter
182 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XELJANZ 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 5 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 5 mg tabletter
tofacitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL BOKS FOR 5 MG (INDRE EMBALLASJE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter
tofacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer inkluderer laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XELJANZ 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL 10 MG BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter
tofacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer inkluderer laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter
182 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XELJANZ 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 10 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 10 mg tabletter
tofacitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL BOKS FOR 10 MG (INDRE EMBALLASJE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tablett
tofacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer inkluderer laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tablett
180 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XELJANZ 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR 11 MG BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 11 mg depottabletter
tofacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver depottablett inneholder 11 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer inkluderer sorbitol (E420). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter
91 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.
Skal ikke knuses, deles eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Én gang daglig

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1178/012 28 depottabletter
EU/1/17/1178/013 91 depottabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XELJANZ 11 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 11 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 11 mg depottabletter
tofacitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS FOR 11 MG (INDRE EMBALLASJE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

XELJANZ 11 mg depottabletter
tofacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 11 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer inkluderer sorbitol (E420). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter
2 silikageltørkemiddel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.
Skal ikke knuses, deles eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Én gang daglig
Ikke svelg tørkemidlet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1178/010 30 depottabletter
EU/1/17/1178/011 90 depottabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XELJANZ 11 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning
tofacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 1 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol (E1520), natriumbenzoat (E211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

240 ml mikstur, oppløsning
Én flaske med mikstur, oppløsning, én «press-inn» flaskeadapter og én oral doseringsprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Kastes 60 dager etter at den først ble åpnet
Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken og -pakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1178/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

XELJANZ 1 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning
tofacitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 1 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder propylenglykol (E1520), natriumbenzoat (E211) Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

240 ml mikstur, oppløsning
Én flaske med mikstur, oppløsning, én «press-inn» flaskeadapter og én oral doseringsprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Kastes 60 dager etter at den først ble åpnet
Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken og -pakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1178/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten
XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter
XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter
tofacitinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må være klar over før du får XELJANZ og under behandling med XELJANZ. Dette pasientkortet skal du alltid ha med deg.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva XELJANZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker XELJANZ
3. Hvordan du bruker XELJANZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer XELJANZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva XELJANZ er og hva det brukes mot

XELJANZ er et legemiddel som inneholder virkestoffet tofacitinib.

XELJANZ brukes til behandling av følgende betennelsessykdommer:

- revmatoid artritt
- psoriasisartritt
- ulcerøs kolitt
- ankyloserende spondylitt
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt

Revmatoid artritt

XELJANZ brukes til å behandle voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, en kronisk sykdom som hovedsakelig forårsaker smerter og hevelser i leddene.

XELJANZ brukes sammen med metotreksat når tidligere behandling mot revmatoid artritt ikke var tilstrekkelig, eller når pasienten ikke tålte behandlingen så godt. XELJANZ kan også brukes alene i tilfeller der pasienten ikke tåler behandling med metotreksat, eller når behandling med metotreksat ikke er anbefalt.

Det er vist at XELJANZ reduserer smerter og hevelser i leddene og forbedrer evnen til å utføre daglige aktiviteter når det gis alene eller sammen med metotreksat.

Psoriasisartritt

XELJANZ brukes til å behandle voksne pasienter med sykdommen psoriasisartritt. Denne sykdommen er en betennelsessykdom i leddene der psoriasis også er vanlig. Hvis du har aktiv psoriasisartritt, vil du først få et annet legemiddel til behandling av psoriasisartritt. Hvis du ikke blir bedre, eller hvis du ikke tåler legemidlet, kan det hende du vil få XELJANZ for å redusere tegn og symptomer på aktiv psoriasisartritt og for å forbedre evnen til å utføre aktiviteter i hverdagen.

XELJANZ brukes sammen med metotreksat til å behandle voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt.

Ankyloserende spondylitt

XELJANZ brukes til behandling av en tilstand som kalles ankyloserende spondylitt. Dette er en sykdom som gir betennelse i ryggraden.

Dersom du har ankyloserende spondylitt, kan det være at du først får andre legemidler. Dersom du ikke responderer godt nok på disse legemidlene, vil du få XELJANZ. XELJANZ kan redusere ryggsmertor og forbedre din fysiske funksjon. Disse effektene kan gjøre det lettere å utføre daglige aktiviteter og derved forbedre livskvaliteten.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. XELJANZ brukes hos voksne pasienter for å redusere tegn og symptomer på ulcerøs kolitt dersom du ikke responderte godt nok eller ikke tålte tidligere behandling for ulcerøs kolitt.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt

XELJANZ brukes til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, en kronisk sykdom som hovedsakelig forårsaker smerte og hevelse i leddene, hos pasienter som er 2 år og eldre.

XELJANZ brukes også til behandling av juvenil psoriasisartritt, en tilstand som er en betennelsessykdom i leddene som ofte ledsages av psoriasis, hos pasienter som er 2 år og eldre.

XELJANZ kan brukes sammen med metotreksat når tidligere behandling for polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller juvenil psoriasisartritt ikke er nok eller ikke tåles. XELJANZ kan også tas for seg selv i tilfeller der pasienten ikke tåler metotreksat eller behandling med metotreksat ikke anbefales.

2. Hva du må vite før du bruker XELJANZ

Bruk ikke XELJANZ dersom

- du er allergisk overfor tofacitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har en alvorlig infeksjon, f.eks. infeksjon i blodet eller aktiv tuberkulose
- du har blitt informert om at du har alvorlige leverproblemer, inkludert cirrhose (skrumplever)
- du er gravid eller ammer

Ta kontakt med legen din dersom du er usikker på informasjonen som er oppgitt ovenfor.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker XELJANZ dersom:

- du tror du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon, f.eks. feber, svetting, frysninger, muskelverk, hoste, kortpustethet, slimdannelse eller slimendring, vekttap, varm, rød eller smertefull hud eller sår på kroppen, problemer eller smerter ved svelging, diaré eller magesmerter, sviende smerter ved urinering eller hyppigere urinering enn normalt, følelse av å være svært trett
- du har en sykdom som gir økt risiko for å få en infeksjon (f.eks. diabetes, HIV/AIDS eller et svakt immunforsvar)
- du har en infeksjon, blir behandlet for en infeksjon eller har infeksjoner som stadig kommer tilbake. Snakk med lege umiddelbart dersom du føler deg dårlig. XELJANZ kan redusere kroppens forsvar mot infeksjoner, og det kan gjøre en eksisterende infeksjon verre, eller det kan øke risikoen for å få en ny infeksjon
- du har eller har hatt tuberkulose, eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose. Legen vil teste deg for tuberkulose før du starter med XELJANZ, og du kan bli testet på nytt i løpet av behandlingen
- du har en kronisk lungesykdom

- du har leverproblemer
- du har eller har hatt hepatitt B eller hepatitt C (virus som påvirker leveren). Viruset kan bli aktivt når du tar XELJANZ. Legen kan ta blodprøve av deg for å teste om du har hepatitt før du starter behandling med XELJANZ og mens du tar XELJANZ
- du er 65 år eller eldre, du noen gang har hatt kreft (uansett type) og også dersom du røyker eller har røyket tidligere. XELJANZ kan øke risikoen for enkelte krefttyper. Lymfekreft, lungekreft og andre krefttyper (f.eks. kreft i bryst, hud, prostata og bukspyttkjertelen) har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med XELJANZ. Dersom du får kreft mens du bruker XELJANZ, vil legen din vurdere om du skal slutte med XELJANZ.
- du har kjent risiko for beinbrudd, f.eks. dersom du er 65 år eller eldre, dersom du er kvinne, eller dersom du tar kortikosteroider (f.eks. prednison).
- tilfeller med ikke-melanom hudkreft er observert hos pasienter som tar XELJANZ. Legen vil muligens anbefale at huden din undersøkes med jevne mellomrom så lenge du bruker XELJANZ. Du må informere legen din dersom nye hudlesjoner (unormale hudforandringer) oppstår under eller etter behandling, eller hvis eksisterende lesjoner endrer utseende.
- du har hatt divertikulitt (en form for betennelse i tykktarmen) eller sår i mage eller tarm (se avsnitt 4)
- du har nyreproblemer
- du planlegger å ta en vaksine bør du informere legen. Enkelte vaksintyper bør ikke gis til pasienter som tar XELJANZ. Før du starter med XELJANZ, bør du ha tatt alle anbefalte vaksiner. Legen vil avgjøre om du trenger å ta en herpes zoster-vaksine.
- du har hjerteproblemer, høyt blodtrykk eller høyt kolesterol, og også om du røyker eller har røyket tidligere.

Det er rapportert at noen pasienter som bruker XELJANZ har fått blodpropp i lungene eller blodårene. Legen din vil vurdere din risiko for å få blodpropp i lungene eller blodårene og bestemme om XELJANZ er egnet for deg. Hvis du allerede har hatt problemer med blodpropp i lunger og blodårer eller dersom du har økt risiko for å få dette (for eksempel: hvis du er svært overvektig, hvis du har kreft, hjerteproblemer, diabetes, har hatt hjerteinfarkt (i løpet av de tre siste månedene), nylig har gjennomgått en større operasjon, hvis du tar p-piller eller hormonell substitusjonsbehandling, hvis du eller en nær slektning har fått påvist en feil i blodets evne til å levre (koagulere)), hvis du er eldre, eller hvis du røyker eller hvis du har røyket tidligere, kan legen din bestemme at XELJANZ ikke er egnet for deg.

Snakk med legen din med en gang hvis du får plutselig kortpustethet eller pusteproblemer, brystmerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i bein eller armer, beinsmerter eller -ømheter, eller rødhet eller misfarging i bein eller armer mens du tar XELJANZ, da dette kan være tegn på blodpropp i lungene eller blodårene.

Snakk med legen din med en gang hvis du får akutte endringer i synet (tåkesyn, delvis eller fullstendig synstap), da dette kan være et tegn på blodpropp i øynene.

Det har blitt rapportert om pasienter behandlet med XELJANZ som har fått et hjerteproblem, inkludert hjerteinfarkt. Legen din vil vurdere din risiko for å kunne utvikle et hjerteproblem og avgjøre om XELJANZ er egnet for deg. Snakk med lege umiddelbart hvis du utvikler tegn og symptomer på et hjerteinfarkt. Dette inkluderer sterke brystmerter eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg), kortpustethet, kaldsvette, ørhet eller plutselig svimmelhet.

Ytterligere overvåkingsprøver

Legen bør ta blodprøver av deg før du starter å ta XELJANZ og etter 4 til 8 ukers behandling, og deretter hver tredje måned, for å undersøke om du har et lavt antall hvite blodceller (nøytrofile eller lymfocytter) eller et lavt antall røde blodceller (anemi).

Du bør ikke bruke XELJANZ hvis antallet hvite blodceller (nøytrofile eller lymfocytter) eller antallet røde blodceller er for lavt. Dersom det er nødvendig, kan legen stoppe behandlingen med XELJANZ i en periode for å redusere risikoen for at du får en infeksjon (antall hvite blodceller) eller anemi (antall røde blodceller).

Legen kan også utføre andre tester, for eksempel kontrollere kolesterolnivået i blodet eller undersøke tilstanden til leveren din. Legen bør sjekke kolesterolnivået ditt 8 uker etter at du har startet med XELJANZ. Legen bør ta leverprøver regelmessig.

Eldre

Det er en høyere forekomst av infeksjoner, der enkelte kan være alvorlige, hos pasienter som er 65 år og eldre. Snakk med lege umiddelbart hvis du merker tegn eller symptomer på infeksjoner.

Pasienter som er 65 år og eldre kan ha økt risiko for å få infeksjoner, hjerteinfarkt og noen krefttyper. Legen din kan bestemme at XELJANZ ikke er egnet for deg.

Pasienter med asiatisk avstamning

Det er en høyere forekomst av helvetesild hos japanske og koreanske pasienter. Snakk med lege hvis du legger merke til smertefulle blemmer på huden.

Du kan også ha en høyere risiko for enkelte lungesykdommer. Snakk med lege hvis du får pusteproblemer.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av XELJANZ hos barn er ikke klarlagt hos pasienter yngre enn 2 år.

Andre legemidler og XELJANZ

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din dersom du har diabetes eller tar legemidler for å behandle diabetes. Legen din kan bestemme om du trenger mindre av legemidlet mot diabetes mens du tar tofacitinib.

Enkelte legemidler skal ikke tas sammen med XELJANZ. Hvis de tas sammen med XELJANZ, kan de endre mengden av XELJANZ i kroppen din, og det kan være nødvendig å justere dosen av XELJANZ. Informer legen dersom du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- antibiotika som rifampicin, som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- flukonazol, ketokonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner

Det er ikke anbefalt å bruke XELJANZ sammen med en type legemidler som demper immunforsvaret, inkludert såkalt målrettet biologisk (antistoff-)behandling, slik som de som hemmer tumornekrosefaktor, interleukin-17, interleukin-12 / interleukin-23, anti-integriner samt sterke kjemiske immundempende legemidler, inkludert azatioprin, merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus. Hvis du tar XELJANZ sammen med disse legemidlene kan risikoen for bivirkninger, inkludert infeksjon, øke.

Alvorlige infeksjoner og beinbrudd kan forekomme oftere hos personer som også tar kortikosteroider (f.eks. prednison).

Graviditet og amming

Hvis du er kvinne i fertil alder, bør du bruke sikker prevensjon under behandlingen med XELJANZ og i minst 4 uker etter den siste dosen.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. XELJANZ skal ikke brukes under graviditet. Informer legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar XELJANZ.

Hvis du tar XELJANZ og ammer, må du slutte med ammingen inntil du har snakket med legen din om å avslutte behandlingen med XELJANZ.

Kjøring og bruk av maskiner

XELJANZ har ingen eller liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

XELJANZ inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

XELJANZ inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker XELJANZ

Legen som du har fått dette legemidlet av, og som vil følge deg opp, er en spesialist som vet hvordan sykdommen din skal behandles.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Den anbefalte dosen skal ikke overskrides. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Revmatoid artritt

- Den anbefalte dosen er 5 mg to ganger daglig.

Psoriasisartritt

- Den anbefalte dosen er 5 mg to ganger daglig.

Hvis du har revmatoid artritt eller psoriasisartritt, kan det hende at legen vil gjøre et bytte mellom XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tablett to ganger daglig og XELJANZ 11 mg depottabletter én gang daglig. Du kan starte med XELJANZ depottabletter én gang daglig eller XELJANZ filmdrasjerte tablett to ganger daglig på dagen etter den siste dosen av en av tablettformuleringene. Du skal ikke bytte mellom XELJANZ filmdrasjerte tablett og XELJANZ depottabletter med mindre legen gir deg beskjed om det.

Ankyloserende spondylitt

- Den anbefalte dosen er 5 mg to ganger daglig.
- Legen din vil kanskje stanse behandlingen med XELJANZ hvis XELJANZ ikke hjelper i løpet av 16 uker.

Ulcerøs kolitt

- Den anbefalte dosen er 10 mg to ganger daglig i 8 uker, fulgt av 5 mg to ganger daglig.
- Legen din vil kanskje forlenge den innledende behandlingen med 10 mg to ganger daglig med ytterligere 8 uker (16 uker totalt), fulgt av 5 mg to ganger daglig.
- Legen vil kanskje avbryte XELJANZ hvis XELJANZ ikke fungerer for deg innen 16 uker.
- Hvis du tidligere har tatt biologiske legemidler for å behandle ulcerøs kolitt (f.eks. de som blokkerer aktiviteten av tumornekrosefaktor i kroppen) og disse legemidlene ikke fungerte, vil legen din kanskje øke dosen av XELJANZ til 10 mg to ganger daglig hvis du ikke har tilstrekkelig effekt av 5 mg to ganger daglig. Legen vil vurdere den potensielle risikoen, inkludert risikoen for å utvikle blodpropp i lungene eller blodårene, og potensielle fordeler for deg. Legen din vil si fra om dette gjelder deg.
- Hvis behandlingen blir avbrutt vil legen din kanskje starte behandlingen på nytt.

Bruk hos barn og ungdom

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt

- Anbefalt dose er 5 mg to ganger daglig for pasienter som veier ≥ 40 kg.

Forsøk å ta tablett til samme tid hver dag (én tablett om morgenen og én tablett om kvelden).

Tofacitinib tabletter kan knuses og tas med vann.

Det kan være at legen din reduserer dosen hvis du har problemer med leveren eller nyrene, eller hvis du har fått foreskrevet visse andre legemidler. Dersom blodprøvene viser at du har lavt antall hvite blodceller eller røde blodceller, kan det være at legen stopper behandlingen midlertidig eller avslutter behandlingen helt.

XELJANZ tas via munnen (oral bruk). Du kan ta XELJANZ med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av XELJANZ

Hvis du tar flere tabletter enn du skal, må du informere lege eller apotek **umiddelbart**.

Dersom du har glemt å ta XELJANZ

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett. Ta neste tablett til vanlig tid, og fortsett som vanlig.

Dersom du avbryter behandling med XELJANZ

Du bør ikke slutte å ta XELJANZ uten å ha diskutert det med legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og kreve legehjelp.

Bivirkninger hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt samsvarer med dem som ble observert hos voksne pasienter med revmatoid artritt, med unntak av noen infeksjoner (influensa, sår hals (faryngitt), bihulebetennelse, virusinfeksjon) og mage-/tarmlidelser eller generelle lidelser (magesmerter, kvalme, oppkast, feber, hodepine, hoste), som var mer vanlig hos barn med juvenil idiopatisk artritt.

Mulige alvorlige bivirkninger

I sjeldne tilfeller kan en infeksjon være livstruende. Lungekreft, lymfekreft og hjerteinfarkt har også blitt rapportert.

Hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger må du informere lege umiddelbart.

Tegn på alvorlige infeksjoner (vanlige) inkluderer

- feber og frysninger
- hoste
- blemmer i huden
- magesmerter
- vedvarende hodepine

Tegn på magesår eller hull (perforeringer) i magen (mindre vanlige) inkluderer

- feber
- smerter i magen eller mageregionen
- blod i avføringen
- uventede endringer i avføringsvaner

Hull i mage eller tarm er oftest sett hos personer som samtidig bruker ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler eller kortikosteroider (f.eks. prednison).

Tegn på allergiske reaksjoner (ukjent hyppighet) inkluderer

- tetthet i brystet
- tung pust/hvesende pust
- kraftig svimmelhet eller ørhet
- hevelse i lepper, tunge eller hals
- elveblest (kløe eller hudutslett)

Tegn på blodpropp i lunger eller blodårer eller øyne (sjeldne: venøs tromboembolisme) inkluderer

- plutselig kortpustethet eller pusteproblemer
- brystmerter eller smerter i øvre del av ryggen
- hevelse i bein eller armer
- beinsmerter eller -ømheter
- rødhet eller misfarging i bein eller armer
- akutte endringer i synet

Tegn på hjerteinfarkt (mindre vanlig) omfatter

- sterke brystmerter eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg)
- kortpustethet
- kaldsvette
- ørhet eller plutselig svimmelhet

Andre bivirkninger som er sett ved bruk av XELJANZ er angitt nedenfor.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): lungeinfeksjon (lungebetennelse og bronkitt), helvetesild (herpes zoster), infeksjoner i nese, hals eller luftrør (nasofaryngitt), influensa, bihulebetennelse, blærekatarr (cystitt), sår hals (faryngitt), økt mengde muskelenzymer i blodet (tegn på muskelproblemer), magesmerter (som kan skyldes betennelse i magesekkens slimhinne), oppkast, diaré, kvalme, fordøyelsesproblemer, lavt antall hvite blodceller, lavt antall røde blodceller (anemi), hevelse i føtter og hender, hodepine, høyt blodtrykk (hypertensjon), hoste, utslett, kviser.

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer): lungekreft, tuberkulose, nyreinfeksjon, hudinfeksjon, herpes simplex eller forkjølelsessår (oral herpes), økt kreatinin i blodet (et mulig tegn på nyreproblemer), økt kolesterol (inkludert økt LDL), feber, tretthet (fatigue), vektøkning, dehydrering, muskelstrek, senebetennelse, hevelse i ledd, forstuvning av ledd, endret følsomhet i huden, søvnvansker, tette bihuler, kortpustethet eller pusteproblemer, rødhet i huden, kløe, fettlever, smertefull betennelse i små utposninger i tarmveggen (divertikulitt), virusinfeksjoner, virusinfeksjoner i tarmen, enkelte typer hudkreft (ikke melanom).

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer): infeksjon i blodet (sepsis), lymfom (lymfekreft), utbredt tuberkulose i skjelett og andre organer, andre uvanlige infeksjoner, leddinfeksjoner, økt mengde leverenzzymer i blodet (tegn på leverproblemer), smerter i muskler og ledd.

Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): tuberkulose i hjernen og ryggmargen, hjernehinnebetennelse, infeksjon i bløtvev og bindevevshinner.

Generelt ble det sett færre bivirkninger når XELJANZ ble brukt alene enn når XELJANZ ble brukt sammen med metotreksat, mot revmatoid artritt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer XELJANZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, flasken eller esken etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser når det gjelder temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at tablettene har tydelige tegn på forringelse (f.eks. er knekt eller misfarget).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av XELJANZ

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter

- Virkestoff er tofacitinib.
- Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "XELJANZ inneholder laktose"), krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 "XELJANZ inneholder natrium", magnesiumstearat, hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), makrogol og triacetin.

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter

- Virkestoff er tofacitinib.
- Hver 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 "XELJANZ inneholder laktose"), krysskarmellosenatrium (se avsnitt 2 "XELJANZ inneholder natrium", magnesiumstearat, hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), makrogol, triacetin, FD&C Blå nr. 2/Indigokarmin aluminiumlakk (E 132) og FD&C Blå nr. 1/Briljantblå FCF aluminiumslakk (E 133).

Hvordan XELJANZ ser ut og innholdet i pakningen

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter

XELJANZ 5 mg filmdrasjert tablett er hvit og rund.

Tablettene leveres i blisterpakninger med 14 tabletter i hvert blisterbrett. Hver pakning inneholder 56, 112 eller 182 tabletter.

Tablettene kan også leveres i bokser som inneholder 60 eller 180 tabletter.

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter

XELJANZ 10 mg filmdrasjert tablett er blå og rund.

Tablettene leveres i blisterpakninger med 14 tabletter i hvert blisterbrett. Hver pakning inneholder 56, 112 eller 182 tabletter.

Tablettene kan også leveres i bokser som inneholder 60 eller 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten
XELJANZ 11 mg depottabletter
tofacitinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må være klar over før du får XELJANZ og under behandling med XELJANZ. Dette pasientkortet skal du alltid ha med deg.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva XELJANZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker XELJANZ
3. Hvordan du bruker XELJANZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer XELJANZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva XELJANZ er og hva det brukes mot

XELJANZ er et legemiddel som inneholder virkestoffet tofacitinib.

XELJANZ brukes til behandling av følgende betennelsessykdommer:

- revmatoid artritt
- psoriasisartritt
- ankyloserende spondylitt

Revmatoid artritt

XELJANZ brukes til å behandle voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, en kronisk sykdom som hovedsakelig forårsaker smerter og hevelser i leddene.

XELJANZ brukes sammen med metotreksat når tidligere behandling mot revmatoid artritt ikke var tilstrekkelig, eller når pasienten ikke tålte behandlingen så godt. XELJANZ kan også brukes alene i tilfeller der pasienten ikke tåler behandling med metotreksat, eller når behandling med metotreksat ikke er anbefalt.

Det er vist at XELJANZ reduserer smerter og hevelser i leddene og forbedrer evnen til å utføre daglige aktiviteter når det gis alene eller sammen med metotreksat.

Psoriasisartritt

XELJANZ brukes til å behandle voksne pasienter med sykdommen psoriasisartritt. Denne sykdommen er en betennelsessykdom i leddene, der psoriasis også er vanlig. Hvis du har aktiv psoriasisartritt, vil du først få et annet legemiddel til behandling av psoriasisartritt. Hvis du ikke blir bedre, eller hvis du ikke tåler legemidlet, kan det hende du vil få XELJANZ for å redusere tegn og symptomer på aktiv psoriasisartritt og for å forbedre evnen til å utføre aktiviteter i hverdagen.

XELJANZ brukes sammen med metotreksat til å behandle voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt.

Ankyloserende spondylitt

XELJANZ brukes til behandling av en tilstand som kalles ankyloserende spondylitt. Dette er en sykdom som gir betennelse i ryggraden.

Dersom du har ankyloserende spondylitt, kan det være at du først får andre legemidler. Dersom du ikke responderer godt nok på disse legemidlene, vil du få XELJANZ. XELJANZ kan redusere ryggsmertor og forbedre din fysiske funksjon. Disse effektene kan gjøre det lettere å utføre daglige aktiviteter og derved forbedre livskvaliteten.

2. Hva du må vite før du bruker XELJANZ

Bruk ikke XELJANZ dersom:

- du er allergisk overfor tofacitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har en alvorlig infeksjon, f.eks. infeksjon i blodet eller aktiv tuberkulose
- du har blitt informert om at du har alvorlige leverproblemer, inkludert cirrhose (skrumplever)
- du er gravid eller ammer

Ta kontakt med legen din dersom du er usikker på informasjonen som er oppgitt ovenfor.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker XELJANZ dersom:

- du tror du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon, f.eks. feber, svetting, frysninger, muskelverk, hoste, kortpustethet, slimdannelse eller slimdriking, vekttap, varm, rød eller smertefull hud eller sår på kroppen, problemer eller smerter ved svelging, diaré eller magesmerter, sviende smerter ved urinering eller hyppigere urinering enn normalt, følelse av å være svært trett
- du har en sykdom som gir økt risiko for å få en infeksjon (f.eks. diabetes, HIV/AIDS eller et svakt immunforsvar)
- du har en infeksjon, blir behandlet for en infeksjon eller har infeksjoner som stadig kommer tilbake. Snakk med lege umiddelbart dersom du føler deg dårlig. XELJANZ kan redusere kroppens forsvar mot infeksjoner, og det kan gjøre en eksisterende infeksjon verre, eller det kan øke risikoen for å få en ny infeksjon
- du har eller har hatt tuberkulose, eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose. Legen vil teste deg for tuberkulose før du starter med XELJANZ, og du kan bli testet på nytt i løpet av behandlingen
- du har en kronisk lungesykdom
- du har leverproblemer
- du har eller har hatt hepatitt B eller hepatitt C (virus som påvirker leveren). Viruset kan bli aktivt når du tar XELJANZ. Legen kan ta blodprøve av deg for å teste om du har hepatitt før du starter behandling med XELJANZ og mens du tar XELJANZ
- du er 65 år eller eldre, du noen gang har hatt kreft (uansett type), og også dersom du røyker eller har røyket tidligere. XELJANZ kan øke risikoen for enkelte krefttyper. Lymfekreft, lungekreft og andre krefttyper (f.eks. kreft i bryst, hud, prostata og bukspyttkjertelen) har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med XELJANZ. Dersom du får kreft mens du bruker XELJANZ, vil legen din vurdere om du skal slutte med XELJANZ.
- du har kjent risiko for beinbrudd, f.eks. dersom du er 65 år eller eldre, dersom du er kvinne, eller dersom du tar kortikosteroider (f.eks. prednison).
- tilfeller med ikke-melanom hudkreft er observert hos pasienter som tar XELJANZ. Legen vil muligens anbefale at huden din undersøkes med jevne mellomrom så lenge du bruker XELJANZ. Du må informere legen din dersom nye hudlesjoner (unormale hudforandringer) oppstår under eller etter behandling, eller hvis eksisterende hudlesjoner endrer utseende.
- du har hatt divertikulitt (en form for betennelse i tykktarmen) eller sår i mage eller tarm (se avsnitt 4)
- du har nyreproblemer

- du planlegger å ta en vaksine bør du informere legen. Enkelte vaksintyper bør ikke gis til pasienter som tar XELJANZ. Før du starter med XELJANZ, bør du ha tatt alle anbefalte vaksiner. Legen vil avgjøre om du trenger å ta en herpes zoster-vaksine
- du har hjerte problemer, høyt blodtrykk eller høyt kolesterol, og også dersom du røyker eller har røyket tidligere
- du har innsnevring i fordøyelseskanalen må du fortelle det til legen din, da det har vært sjeldne rapporter om blokkering av fordøyelseskanalen hos pasienter som tar andre legemidler med lignende depottabletter
- når du tar XELJANZ 11 mg depottabletter, kan du se noe i avføringen din som ser ut som en tablett. Dette er det tomme skallet fra depottabletten etter at legemidlet har blitt tatt opp i kroppen. Dette er normalt, og ingen grunn til bekymring

Det er rapportert at noen pasienter som bruker XELJANZ har fått blodpropp i lungene eller blodårene. Legen din vil vurdere din risiko for å få blodpropp i lungene eller blodårene og bestemme om XELJANZ er egnet for deg. Hvis du allerede har hatt problemer med blodpropp i lunger og blodårer eller dersom du har økt risiko for å få dette (for eksempel: hvis du er svært overvektig, hvis du har kreft, hjerte problemer, diabetes, har hatt hjerteinfarkt (i løpet av de tre siste månedene), nylig har gjennomgått en større operasjon, hvis du tar p-piller eller hormonell substitusjonsbehandling, hvis du eller en nær slektning har fått påvist en feil i blodets evne til å levre (koagulere)), hvis du er eldre, eller hvis du røyker eller hvis du har røyket tidligere, kan legen din bestemme at XELJANZ ikke er egnet for deg.

Snakk med legen din med en gang hvis du får plutselig kortpustethet eller pusteproblemer, bryst smerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i bein eller armer, beinsmerter eller -ømheter, eller rødhet eller misfarging i bein eller armer mens du tar XELJANZ, da dette kan være tegn på blodpropp i lungene eller blodårene.

Snakk med legen din med en gang hvis du får akutte endringer i synet (tåkesyn, delvis eller fullstendig synstap), da dette kan være et tegn på blodpropp i øynene.

Det har blitt rapportert om pasienter behandlet med XELJANZ som har fått et hjerte problem, inkludert hjerteinfarkt. Legen din vil vurdere din risiko for å kunne utvikle et hjerte problem og avgjøre om XELJANZ er egnet for deg. Snakk med lege umiddelbart hvis du utvikler tegn og symptomer på et hjerteinfarkt. Dette inkluderer sterke bryst smerter eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg), kortpustethet, kaldsvette, ørhet eller plutselig svimmelhet.

Ytterligere overvåkingsprøver

Legen bør ta blodprøver av deg før du starter å ta XELJANZ og etter 4 til 8 ukers behandling, og deretter hver tredje måned, for å undersøke om du har et lavt antall hvite blodceller (nøytrofile eller lymfocytter) eller et lavt antall røde blodceller (anemi).

Du bør ikke bruke XELJANZ hvis antallet hvite blodceller (nøytrofile eller lymfocytter) eller antallet røde blodceller er for lavt. Dersom det er nødvendig, kan legen stoppe behandlingen med XELJANZ i en periode for å redusere risikoen for at du får en infeksjon (antall hvite blodceller) eller anemi (antall røde blodceller).

Legen kan også utføre andre tester, for eksempel kontrollere kolesterolnivået i blodet eller undersøke tilstanden til leveren din. Legen bør sjekke kolesterolnivået ditt 8 uker etter at du har startet med XELJANZ. Legen bør ta leverprøver regelmessig.

Eldre

Det er en høyere forekomst av infeksjoner, der enkelte kan være alvorlige, hos pasienter som er 65 år og eldre. Snakk med lege umiddelbart hvis du merker tegn eller symptomer på infeksjoner.

Pasienter som er 65 år og eldre kan ha økt risiko for å få infeksjoner, hjerteinfarkt og noen krefttyper. Legen din kan bestemme at XELJANZ ikke er egnet for deg.

Pasienter med asiatisk avstamning

Det er en høyere forekomst av helvetesild hos japanske og koreanske pasienter. Snakk med lege hvis du legger merke til smertefulle blemmer på huden.

Du kan også ha en høyere risiko for enkelte lungesykdommer. Snakk med lege hvis du får pusteproblemer.

Barn og ungdom

XELJANZ er ikke anbefalt til bruk hos barn eller ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt av XELJANZ hos barn og ungdom er ikke klarlagt.

Andre legemidler og XELJANZ

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din dersom du har diabetes eller tar legemidler for å behandle diabetes. Legen din kan bestemme om du trenger mindre av legemidlet mot diabetes mens du tar tofacitinib.

Enkelte legemidler skal ikke tas sammen med XELJANZ. Hvis de tas sammen med XELJANZ, kan de endre mengden av XELJANZ i kroppen din, og det kan være nødvendig å justere dosen av XELJANZ. Informer legen dersom du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- antibiotika som rifampicin, som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- flukonazol, ketokonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner

Det er ikke anbefalt å bruke XELJANZ sammen med en type legemidler som demper immunforsvaret, inkludert såkalt målrettet biologisk (antistoff-)behandling, slik som de som hemmer tumornekrosefaktor, interleukin-17, interleukin-12/interleukin-23, anti-integriner samt sterke kjemiske immundempende legemidler, inkludert azatioprin, merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus. Hvis du tar XELJANZ sammen med disse legemidlene kan risikoen for bivirkninger, inkludert infeksjon, øke.

Alvorlige infeksjoner og beinbrudd kan forekomme oftere hos personer som også tar kortikosteroider (f.eks. prednison).

Graviditet og amming

Hvis du er kvinne i fertil alder, bør du bruke sikker prevensjon under behandlingen med XELJANZ og i minst 4 uker etter den siste dosen.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. XELJANZ skal ikke brukes under graviditet. Informer legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar XELJANZ.

Hvis du tar XELJANZ og ammer, må du slutte med ammingen inntil du har snakket med legen din om å avslutte behandlingen med XELJANZ.

Kjøring og bruk av maskiner

XELJANZ har ingen eller liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

XELJANZ 11 depottablett inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder cirka 152 mg sorbitol i hver depottablett.

3. Hvordan du bruker XELJANZ

Legen som du har fått dette legemidlet av, og som vil følge deg opp, er en spesialist som vet hvordan sykdommen din skal behandles.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Den anbefalte dosen skal ikke overskrides. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Revmatoid artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt

Den anbefalte dosen er én 11 mg depottablett én gang daglig.

Forsøk å ta tablett (én 11 mg depottablett) til samme tid hver dag, f.eks. morgen eller kveld.

Svelg XELJANZ 11 mg depottabletter hele for å sikre at hele dosen tas på riktig måte. Depottablettene skal ikke knuses, deles eller tygges.

Det kan være at legen reduserer dosen hvis du har problemer med leveren eller nyrene, eller hvis du har fått foreskrevet visse andre legemidler. Dersom blodprøvene viser at du har lavt antall hvite blodceller eller røde blodceller, kan det være at legen stopper behandlingen midlertidig eller avslutter behandlingen helt.

Hvis du har revmatoid artritt, psoriasisartritt eller ankyloserende spondylitt, kan det hende at legen vil gjøre et bytte mellom XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig og XELJANZ 11 mg depottabletter én gang daglig. Du kan starte med XELJANZ depottabletter én gang daglig eller XELJANZ filmdrasjerte tabletter to ganger daglig på dagen etter den siste dosen av en av tablettformuleringene. Du skal ikke bytte mellom XELJANZ filmdrasjerte tabletter og XELJANZ depottabletter med mindre legen gir deg beskjed om det.

XELJANZ tas via munnen (oral bruk). Du kan ta XELJANZ med eller uten mat.

Ankyloserende spondylitt

- Legen kan beslutte å avbryte behandlingen med XELJANZ dersom XELJANZ ikke virker for deg innen 16 uker.

Dersom du tar for mye av XELJANZ

Hvis du tar flere depottabletter enn du skal, må du informere lege eller apotek **umiddelbart**.

Dersom du har glemt å ta XELJANZ

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt 11 mg depottablett. Ta neste depottablett til vanlig tid, og fortsett som vanlig.

Dersom du avbryter behandling med XELJANZ

Du bør ikke slutte å ta XELJANZ uten å ha diskutert det med legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og kreve legehjelp.

Mulige alvorlige bivirkninger

I sjeldne tilfeller kan en infeksjon være livstruende. Lungekreft, lymfekreft og hjerteinfarkt har også blitt rapportert.

Hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger må du informere lege umiddelbart.

Tegn på alvorlige infeksjoner (vanlige) inkluderer

- feber og frysninger
- hoste

- blemmer i huden
- magesmerter
- vedvarende hodepine

Tegn på magesår eller hull (perforeringer) i magen (mindre vanlige) inkluderer

- feber
- smerter i magen eller mageregionen
- blod i avføringen
- uventede endringer i avføringsvaner

Hull i mage eller tarm er oftest sett hos personer som samtidig bruker ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler eller kortikosteroider (f.eks. prednison).

Tegn på allergiske reaksjoner (ukjent hyppighet) inkluderer

- tetthet i brystet
- tung pust/hvesende pust
- kraftig svimmelhet eller ørhet
- hevelse i lepper, tunge eller hals
- elveblest (kløe eller hudutslett)

Tegn på blodpropp i lunger eller blodårer eller øyne (sjeldne: venøs tromboembolisme) inkluderer

- plutselig kortpustethet eller pusteproblemer
- brystmerter eller smerter i øvre del av ryggen
- hevelse i bein eller armer
- beinsmerter eller -ømheter
- rødhet eller misfarging i bein eller armer
- akutte endringer i synet

Tegn på hjerteinfarkt (mindre vanlig) omfatter

- sterke brystmerter eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg)
- kortpustethet
- kaldsvette
- ørhet eller plutselig svimmelhet

Andre bivirkninger som er sett ved bruk av XELJANZ er angitt nedenfor.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): lungeinfeksjon (lungebetennelse og bronkitt), helvetesild (herpes zoster), infeksjoner i nese, hals eller luftrør (nasofaryngitt), influensa, bihulebetennelse, blærekatarr (cystitt), sår hals (faryngitt), økt mengde muskelenzymer i blodet (tegn på muskelproblemer), magesmerter (som kan skyldes betennelse i magesekkens slimhinne), oppkast, diaré, kvalme, fordøyelsesproblemer, lavt antall hvite blodceller, lavt antall røde blodceller (anemi), hevelse i føtter og hender, hodepine, høyt blodtrykk (hypertensjon), hoste, utslett, kviser.

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer): lungekreft, tuberkulose, nyreinfeksjon, hudinfeksjon, herpes simplex eller forkjølelssår (oral herpes), økt kreatinin i blodet (et mulig tegn på nyreproblemer), økt kolesterol (inkludert økt LDL), feber, tretthet (fatigue), vektøkning, dehydrering, muskelstrekking, senebetennelse, hevelse i ledd, forstuvning i ledd, endret følsomhet i huden, søvnvansker, tette bihuler, kortpustethet eller pusteproblemer, rødhet i huden, kløe, fettlever, smertefull betennelse i små utposninger i tarmveggen (divertikulitt), virusinfeksjoner, virusinfeksjoner i tarmen, enkelte typer hudkreft (ikke melanom).

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer): infeksjon i blodet (sepsis), lymfom (lymfekreft), utbredt tuberkulose i skjelett og andre organer, andre uvanlige infeksjoner,

leddinfeksjoner, økt mengde leverenzymmer i blodet (tegn på leverproblemer), smerter i muskler og ledd.

Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): tuberkulose i hjernen og ryggmargen, hjernehinnebetennelse, infeksjon i bløtvev og bindevevshinner.

Generelt ble det sett færre bivirkninger når XELJANZ ble brukt alene enn når XELJANZ ble brukt sammen med metotreksat, mot revmatoid artritt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer XELJANZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen, flasken eller esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser når det gjelder temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at tablettene har tydelige tegn på forringelse (f.eks. er knekt eller misfarget).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av XELJANZ

- Virkestoff er tofacitinib.
- Hver 11 mg depottablett inneholder 11 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).
- Andre innholdsstoffer er sorbitol (E420) (se avsnitt 2 "XELJANZ 11 mg depottablett inneholder sorbitol"), hydroksyetylcellulose, kopovidon, magnesiumstearat, celluloseacetat, hydroksypropylcellulose (E463), hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin, rødt jernoksid (E172), skjellakk (E904), ammoniumhydroksid (E527), propylenglykol (E1520) og svart jernoksid (E172).

Hvordan XELJANZ ser ut og innholdet i pakningen

XELJANZ 11 mg depottablett er rosa og oval.

Tablettene leveres i blisterpakninger med 7 tabletter i hvert blisterbrett. Hver pakning inneholder 28 eller 91 tabletter.

Tablettene er også tilgjengelige i bokser med tørkemiddel av silikagel. Hver boks inneholder 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg
België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten
XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning
tofacitinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må være klar over før du får XELJANZ og under behandling med XELJANZ. Dette pasientkortet skal du alltid ha med deg.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva XELJANZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker XELJANZ
3. Hvordan du bruker XELJANZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer XELJANZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. **Bruksanvisning for XELJANZ mikstur, oppløsning**

1. Hva XELJANZ er og hva det brukes mot

XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning er et legemiddel som inneholder virkestoffet tofacitinib.

XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning brukes til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, en kronisk sykdom som hovedsakelig forårsaker smerter og hevelser i leddene, hos pasienter som er 2 år og eldre.

XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning brukes også til behandling av juvenil psoriasisartritt, en tilstand som er en betennelsessykdom i leddene som ofte ledsages av psoriasis, hos pasienter som er 2 år og eldre.

XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning kan brukes sammen med metotreksat når tidligere behandling for polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller juvenil psoriasisartritt ikke er nok eller ikke tåles. XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning kan også tas for seg selv i tilfeller der pasienten ikke tåler metotreksat eller behandling med metotreksat ikke anbefales.

2. Hva du må vite før du bruker XELJANZ

Bruk ikke XELJANZ dersom

- du er allergisk overfor tofacitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har en alvorlig infeksjon, f.eks. infeksjon i blodet eller aktiv tuberkulose
- du har blitt informert om at du har alvorlige leverproblemer, inkludert cirrhose (skrumplever)
- du er gravid eller ammer

Ta kontakt med legen din dersom du er usikker på informasjonen som er oppgitt ovenfor.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker XELJANZ dersom:

- du tror du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon, f.eks. feber, svetting, frysninger, muskelverk, hoste, kortpustethet, slimdannelse eller slimendring, vekttap, varm, rød eller smertefull hud eller sår på kroppen, problemer eller smerter ved svelging, diaré eller magesmerter, sviende smerter ved urinerings eller hyppigere urinerings enn normalt, følelse av å være svært trett
- du har en sykdom som gir økt risiko for å få en infeksjon (f.eks. diabetes, HIV/AIDS eller et svakt immunforsvar)
- du har en infeksjon, blir behandlet for en infeksjon eller har infeksjoner som stadig kommer tilbake. Snakk med lege umiddelbart dersom du føler deg dårlig. XELJANZ kan redusere kroppens forsvar mot infeksjoner, og det kan gjøre en eksisterende infeksjon verre, eller det kan øke risikoen for å få en ny infeksjon
- du har eller har hatt tuberkulose, eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose. Legen vil teste deg for tuberkulose før du starter med XELJANZ, og du kan bli testet på nytt i løpet av behandlingen
- du har en kronisk lungesykdom
- du har leverproblemer
- du har eller har hatt hepatitt B eller hepatitt C (virus som påvirker leveren). Viruset kan bli aktivt når du tar XELJANZ. Legen kan ta blodprøve av deg for å teste om du har hepatitt før du starter behandling med XELJANZ og mens du tar XELJANZ
- du noen gang har hatt kreft (uansett type) og også dersom du er røyker eller tidligere røyker. XELJANZ kan øke risikoen for enkelte krefttyper. Lymfekreft, lungekreft og andre krefttyper (f.eks. kreft i bryst, hud, prostata og bukspyttkjertelen) har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med XELJANZ. Dersom du får kreft mens du bruker XELJANZ, vil legen din vurdere om du skal slutte med XELJANZ.
- du har kjent risiko for beinbrudd, f.eks. dersom du er 65 år eller eldre, dersom du er kvinne, eller dersom du tar kortikosteroider (f.eks. prednison).
- tilfeller med ikke-melanom hudkreft er observert hos pasienter som tar XELJANZ. Legen vil muligens anbefale at huden din undersøkes med jevne mellomrom så lenge du bruker XELJANZ. Du må informere legen din dersom nye hudlesjoner (unormale hudforandringer) oppstår under eller etter behandling, eller hvis eksisterende lesjoner endrer utseende.
- du har hatt divertikulitt (en form for betennelse i tykktarmen) eller sår i mage eller tarm (se avsnitt 4)
- du har nyreproblemer
- du planlegger å ta en vaksine bør du informere legen. Enkelte vaksintyper bør ikke gis til pasienter som tar XELJANZ. Før du starter med XELJANZ, bør du ha tatt alle anbefalte vaksiner. Legen vil avgjøre om du trenger å ta en herpes zoster-vaksine.
- du har hjerteproblemer, høyt blodtrykk, høyt kolesterol, og også dersom du er røyker eller tidligere røyker.

Det er rapportert at noen pasienter som bruker XELJANZ har fått blodpropp i lungene eller blodårene. Legen din vil vurdere din risiko for å få blodpropp i lungene eller blodårene og bestemme om XELJANZ er egnet for deg. Hvis du allerede har hatt problemer med blodpropp i lunger og blodårer eller dersom du har økt risiko for å få dette (for eksempel: hvis du er svært overvektig, hvis du har kreft, hjerteproblemer, diabetes, har hatt hjerteinfarkt (i løpet av de tre siste månedene), nylig har gjennomgått en større operasjon, hvis du tar p-piller eller hormonell substitusjonsbehandling, hvis du eller en nær slektning har fått påvist en feil i blodets evne til å levre (koagulere)), eller hvis du røyker eller hvis du røykte tidligere, kan legen din bestemme at XELJANZ ikke er egnet for deg.

Snakk med legen din med en gang hvis du får plutselig kortpustethet eller pusteproblemer, brystmerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i bein eller armer, beinsmerter eller -ømheter, eller rødhet eller misfarging i bein eller armer mens du tar XELJANZ, da dette kan være tegn på blodpropp i lungene eller blodårene.

Snakk med legen din med en gang hvis du får akutte endringer i synet (tåkesyn, delvis eller fullstendig synstap), da dette kan være et tegn på blodpropp i øynene.

Det har blitt rapportert om pasienter behandlet med XELJANZ som har fått et hjerteproblem, inkludert hjerteinfarkt. Legen din vil vurdere din risiko for å kunne utvikle et hjerteproblem og avgjøre om XELJANZ er egnet for deg. Snakk med lege umiddelbart hvis du utvikler tegn og symptomer på et hjerteinfarkt. Dette inkluderer sterke bryst smerter eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg), kortpustethet, kaldsvette, ørhet eller plutselig svimmelhet.

Ytterligere overvåkingsprøver

Legen bør ta blodprøver av deg før du starter å ta XELJANZ og etter 4 til 8 ukers behandling, og deretter hver tredje måned, for å undersøke om du har et lavt antall hvite blodceller (nøytrofile eller lymfocytter) eller et lavt antall røde blodceller (anemi).

Du bør ikke bruke XELJANZ hvis antallet hvite blodceller (nøytrofile eller lymfocytter) eller antallet røde blodceller er for lavt. Dersom det er nødvendig, kan legen stoppe behandlingen med XELJANZ i en periode for å redusere risikoen for at du får en infeksjon (antall hvite blodceller) eller anemi (antall røde blodceller).

Legen kan også utføre andre tester, for eksempel kontrollere kolesterolnivået i blodet eller undersøke tilstanden til leveren din. Legen bør sjekke kolesterolnivået ditt 8 uker etter at du har startet med XELJANZ. Legen bør ta leverprøver regelmessig.

Eldre

Sikkerhet og effekt av tofacitinib 1 mg/ml mikstur, oppløsning er ikke klarlagt hos eldre.

Pasienter med asiatisk avstamning

Det er en høyere forekomst av helvetesild hos japanske og koreanske pasienter. Snakk med lege hvis du legger merke til smertefulle blemmer på huden.

Du kan også ha en høyere risiko for enkelte lungesykdommer. Snakk med lege hvis du får pusteproblemer.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til pasienter som er under 2 år.

Dette legemidlet inneholder propylenglykol og skal brukes med forsiktighet hos barn som er 2 år og eldre, og kun etter anbefaling fra legen (se "XELJANZ inneholder propylenglykol").

Andre legemidler og XELJANZ

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell legen din dersom du har diabetes eller tar legemidler for å behandle diabetes. Legen din kan bestemme om du trenger mindre av legemidlet mot diabetes mens du tar tofacitinib.

Enkelte legemidler skal ikke tas sammen med XELJANZ. Hvis de tas sammen med XELJANZ, kan de endre mengden av XELJANZ i kroppen din, og det kan være nødvendig å justere dosen av XELJANZ. Informer legen dersom du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- antibiotika som rifampicin, som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- flukonazol, ketokonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner

Det er ikke anbefalt å bruke XELJANZ sammen med en type legemidler som demper immunforsvaret, inkludert såkalt målrettet biologisk (antistoff-)behandling, slik som de som hemmer tumornekrosefaktor, interleukin-17, interleukin-12 / interleukin-23, anti-integriner samt sterke kjemiske immundempende legemidler, inkludert azatioprin, merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus.

Hvis du tar XELJANZ sammen med disse legemidlene kan risikoen for bivirkninger, inkludert infeksjon, øke.

Alvorlige infeksjoner og beinbrudd kan forekomme oftere hos personer som også tar kortikosteroider (f.eks. prednison).

Graviditet og amming

Hvis du er kvinne i fertil alder, bør du bruke sikker prevensjon under behandlingen med XELJANZ og i minst 4 uker etter den siste dosen.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. XELJANZ skal ikke brukes under graviditet. Informer legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar XELJANZ.

Hvis du tar XELJANZ og ammer, må du slutte med ammingen inntil du har snakket med legen din om å avslutte behandlingen med XELJANZ.

Kjøring og bruk av maskiner

XELJANZ har ingen eller liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

XELJANZ inneholder propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 2,39 mg propylenglykol i hver ml mikstur, oppløsning.

XELJANZ inneholder natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 0,9 mg natriumbenzoat i hver ml mikstur, oppløsning.

XELJANZ inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker XELJANZ

Legen som du har fått dette legemidlet av, og som vil følge deg opp, er en spesialist som vet hvordan sykdommen din skal behandles.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Den anbefalte dosen skal ikke overskrides. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose for pasienter som er 2 år og eldre er basert på følgende vektkategorier (se tabell 1).

Tabell 1. XELJANZ-dose for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt som er to år og eldre:

Kroppsvekt (kg)	Dosering
10 – <20	3,2 mg (3,2 ml mikstur, oppløsning) to ganger daglig
20 – <40	4 mg (4 ml mikstur, oppløsning) to ganger daglig
≥40	5 mg (5 ml mikstur, oppløsning eller 5 mg filmdrasjert tablett) to ganger daglig

Det kan være at legen reduserer dosen hvis du har problemer med leveren eller nyrene, eller hvis du har fått foreskrevet visse andre legemidler. Dersom blodprøvene viser at du har lavt antall hvite blodceller eller røde blodceller, kan det være at legen stopper behandlingen midlertidig eller avslutter behandlingen helt.

Hvis du har polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller juvenil psoriasisartritt, kan det hende legen bytter legemiddel fra XELJANZ 5 ml mikstur, oppløsning to ganger daglig til XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tablett to ganger daglig.

XELJANZ tas via munnen (oral bruk). Du kan ta XELJANZ med eller uten mat.

Prøv å ta XELJANZ på samme tid hver dag (én dose på morgenen og én på kvelden).

Dersom du tar for mye av XELJANZ

Hvis du tar mer av XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning enn du skal, må du informere lege eller apotek **umiddelbart**.

Dersom du har glemt å ta XELJANZ

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose til vanlig tid, og fortsett som vanlig.

Dersom du avbryter behandling med XELJANZ

Du bør ikke slutte å ta XELJANZ uten å ha diskutert det med legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og kreve legehjelp.

Bivirkninger hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og juvenil psoriasisartritt samsvarer med dem som ble observert hos voksne pasienter med revmatoid artritt, med unntak av noen infeksjoner (influenza, sår hals (faryngitt), bihulebetennelse, virusinfeksjon) og mage-/tarmlidelser eller generelle lidelser (magesmerte, kvalme, oppkast, feber, hodepine, hoste), som var mer vanlig hos barn med juvenil idiopatisk artritt.

Mulige alvorlige bivirkninger

I sjeldne tilfeller kan en infeksjon være livstruende. Lungekreft, lymfekreft og hjerteinfarkt har også blitt rapportert.

Hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger må du informere lege umiddelbart.

Tegn på alvorlige infeksjoner (vanlige) inkluderer

- feber og frysninger
- hoste
- blemmer i huden
- magesmerter
- vedvarende hodepine

Tegn på magesår eller hull (perforeringer) i magen (mindre vanlige) inkluderer

- feber
- smerter i magen eller mageregionen
- blod i avføringen
- uventede endringer i avføringsvaner

Hull i mage eller tarm er oftest sett hos personer som samtidig bruker ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler eller kortikosteroider (f.eks. prednison).

Tegn på allergiske reaksjoner (ukjent hyppighet) inkluderer

- tetthet i brystet
- tung pust/hvesende pust

- kraftig svimmelhet eller ørhet
- hevelse i lepper, tunge eller hals
- elveblest (kløe eller hudutslett)

Tegn på blodpropp i lunger eller blodårer eller øyne (sjeldne: venøs tromboembolisme) inkluderer

- plutselig kortpustethet eller pusteproblemer
- brystmerter eller smerter i øvre del av ryggen
- hevelse i bein eller armer
- beinsmerter eller -ømheter
- rødhet eller misfarging i bein eller armer
- akutte endringer i synet

Tegn på hjerteinfarkt (mindre vanlig) omfatter

- sterke brystmerter eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg)
- kortpustethet
- kaldsvette
- ørhet eller plutselig svimmelhet

Andre bivirkninger som er sett ved bruk av XELJANZ er angitt nedenfor.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): lungeinfeksjon (lungebetennelse og bronkitt), helvetesild (herpes zoster), infeksjoner i nese, hals eller luftrør (nasofaryngitt), influensa, bihulebetennelse, blærekatarr (cystitt), sår hals (faryngitt), økt mengde muskelenzymer i blodet (tegn på muskelproblemer), magesmerter (som kan skyldes betennelse i magesekkens slimhinne), oppkast, diaré, kvalme, fordøyelsesproblemer, lavt antall hvite blodceller, lavt antall røde blodceller (anemi), hevelse i føtter og hender, hodepine, høyt blodtrykk (hypertensjon), hoste, utslett, kviser.

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer): lungekreft, tuberkulose, nyreinfeksjon, hudinfeksjon, herpes simplex eller forkjølelssår (oral herpes), økt kreatinin i blodet (et mulig tegn på nyreproblemer), økt kolesterol (inkludert økt LDL), feber, tretthet (fatigue), vektøkning, dehydrering, muskelstrekking, senebetennelse, hevelse i ledd, forstuvning av ledd, endret følsomhet i huden, søvnvansker, tette bihuler, kortpustethet eller pusteproblemer, rødhet i huden, kløe, fettlever, smertefull betennelse i små utposninger i tarmveggen (divertikulitt), virusinfeksjoner, virusinfeksjoner i tarmen, enkelte typer hudkreft (ikke melanom).

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer): infeksjon i blodet (sepsis), lymfom (lymfekreft), utbredt tuberkulose i skjelett og andre organer, andre uvanlige infeksjoner, leddinfeksjoner, økt mengde leverenzzymer i blodet (tegn på leverproblemer), smerter i muskler og ledd.

Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): tuberkulose i hjernen og ryggmargen, hjernehinnebetennelse, infeksjon i bløtvev og bindevevshinner.

Generelt ble det sett færre bivirkninger når XELJANZ ble brukt alene enn når XELJANZ ble brukt sammen med metotreksat, mot revmatoid artritt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer XELJANZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller flasken etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser når det gjelder temperatur.

Oppbevares i originalflasken og -pakningen for å beskytte mot lys.

Kastes 60 dager etter at den er åpnet for første gang.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen har tydelige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av XELJANZ

- Virkestoff er tofacitinib.
- 1 ml inneholder 1 mg tofacitinib (som tofacitinibsitrat).
- Andre innholdsstoffer er druesmak (inneholder propoylenglykol (E1520) (se avsnitt 2 "XELJANZ inneholder propylenglykol"), glyserin (E422) og naturlige smaker), saltsyre, melkesyre (E270), rensset vann, natriumbenzoat (se avsnitt 2 "XELJANZ inneholder natriumbenzoat" og "XELJANZ inneholder natrium"), sukralose (E955) og xylitol (E967).

Hvordan XELJANZ ser ut og innholdet i pakningen

XELJANZ 1 mg/ml mikstur, oppløsning er en klar, fargeløs oppløsning.

1 mg/ml mikstur, oppløsning leveres i hvite plastflasker (HDPE) på 250 ml med 240 ml oppløsning. Hver pakning inneholder én HDPE-flaske, én adapter til å presse inn i flaskeåpningen og én oral doseringssprøyte med graderinger på 3,2 ml, 4 ml og 5 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België /Belgique / Belgien
Luxembourg/Luxemburg**
België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning for XELJANZ mikstur, oppløsning

Les denne bruksanvisningen før du begynner å ta XELJANZ mikstur, oppløsning. Det kan ha kommet til ny informasjon.

Viktig informasjon om hvordan du måler opp XELJANZ mikstur, oppløsning

Bruk alltid den orale doseringsprøyten som følger med XELJANZ mikstur, oppløsning, til å måle opp og administrere den foreskrevne dosen. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker på hvordan du måler opp den foreskrevne dosen.

Hvordan oppbevarer jeg XELJANZ?

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Kast gjenværende XELJANZ mikstur, oppløsning etter 60 dager.
Du kan notere datoen da du først tok i bruk XELJANZ-flasken, på esken og nedenfor.
Da blir det lettere å huske når du må kaste flasken.

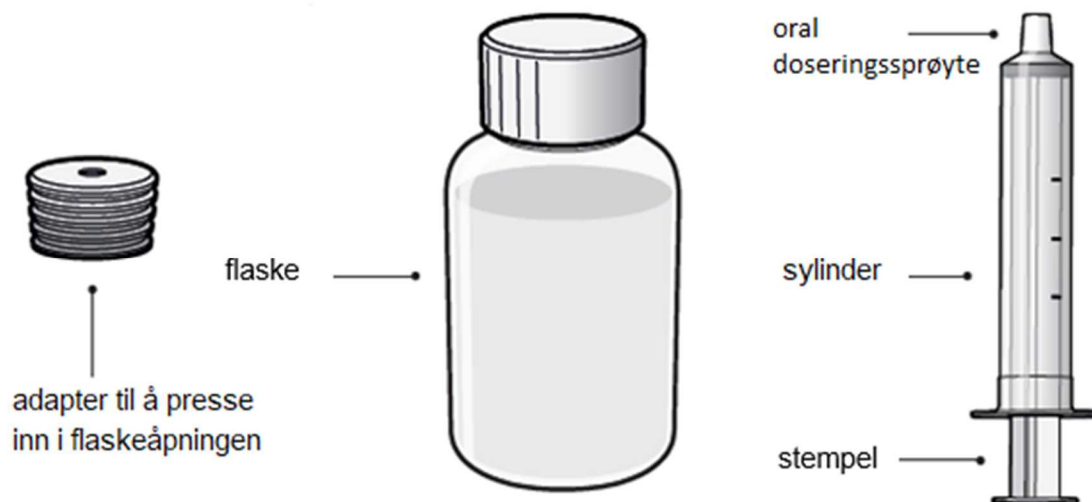
Dato for første bruk ____ / ____ / ____.

Før hver bruk:

Vask hendene med såpe og vann, og plasser innholdet i esken på en ren, plan overflate.

Hver eske med XELJANZ mikstur, oppløsning inneholder følgende

- 1 adapter til å presse inn i flaskeåpningen
- 1 flaske med XELJANZ mikstur, oppløsning
- 1 oral doseringssprøyte



Trinn 1. Ta flasken ut av esken



Ta flasken med XELJANZ mikstur, oppløsning ut av esken.

Trinn 2. Åpne flasken

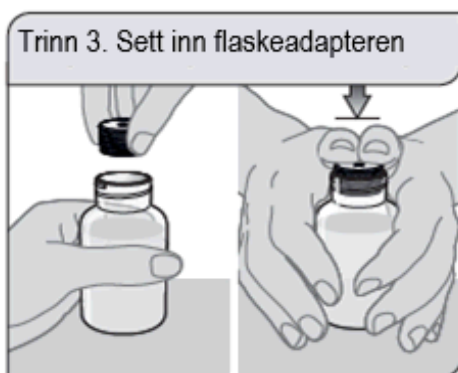


Åpne flasken. Fjern forseglingen øverst på flasken (bare ved første gangs bruk).

Ikke kast korken (med barnesikring).

Merk: Du trenger **ikke** riste flasken før bruk.

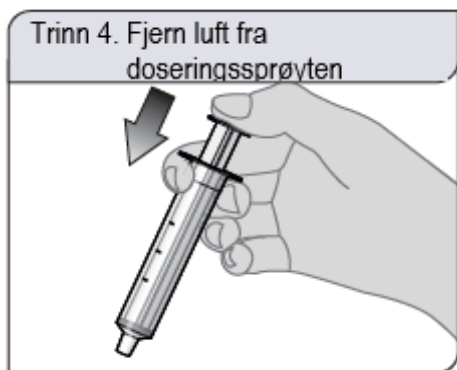
Trinn 3. Sett inn flaskeadapteren



Ta ut adapteren og doseringssprøyten fra plastpakningen. Sett flasken flatt, skyv den riflede enden av adapteren helt inn i flaskens hals med tomlene mens du holder godt fast i flasken.

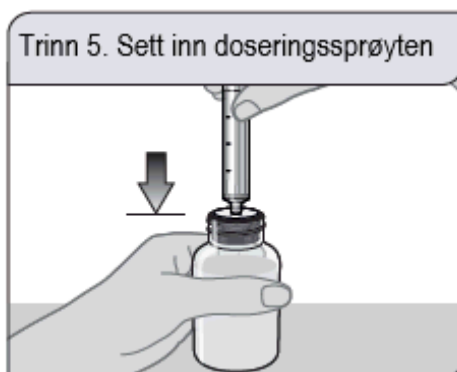
Merk: Ikke fjern adapteren fra flasken etter at du har satt den inn.

Trinn 4. Fjern luft fra doseringsprøyten



Skyv stempelet helt inn til tuppen av sprøytesylinderen for å fjerne overflødig luft.

Trinn 5. Sett inn doseringsprøyten



Sørg for at flasken står oppreist. Sett doseringsprøyten inn i flasken ved å skyve den inn i åpningen på adapteren til den sitter godt på plass.

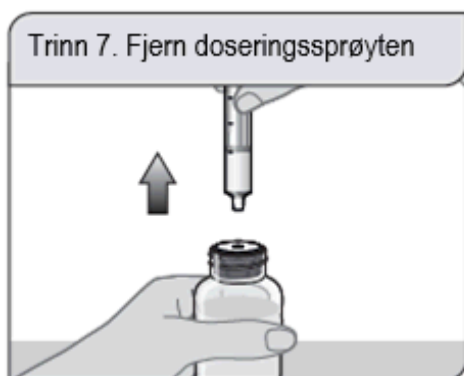
Trinn 6. Trekk opp dosen fra flasken



Mens doseringsprøyten fortsatt sitter i flasken, snur du flasken opp ned. Trekk stempelet tilbake.

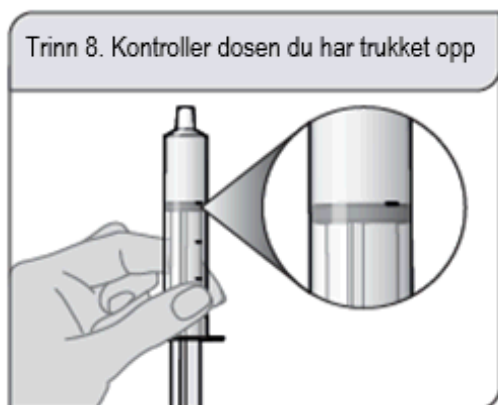
Hvis du ser luftbobler i doseringsprøyten, skyver du stempelet helt inn for å tømme oppløsningen tilbake i flasken. Deretter trekker du opp den foreskrevne dosen med oppløsning.

Trinn 7. Fjern doseringsprøyten



Snu flasken riktig vei, og sett den på en plan overflate. Fjern doseringsprøyten fra adapteren og flasken ved å trekke sprøytesylinderen rett opp.

Trinn 8. Kontroller dosen du har trukket opp



Kontroller at du har trukket opp riktig dose i doseringssprøyten.

Hvis dosen ikke er riktig, setter du tuppen av doseringssprøyten inn i adapteren. Skyv stempelet helt inn, slik at oppløsningen strømmer tilbake inn i flasken. Gjenta trinn 6 og 7.

Trinn 9. Ta dosen med XELJANZ



Plasser tuppen av doseringssprøyten på innsiden av pasientens kinn.

Skyv forsiktig stempelet helt inn for å gi hele dosen med legemiddel fra doseringssprøyten. Sørg for at pasienten får tid til å svelge legemidlet.

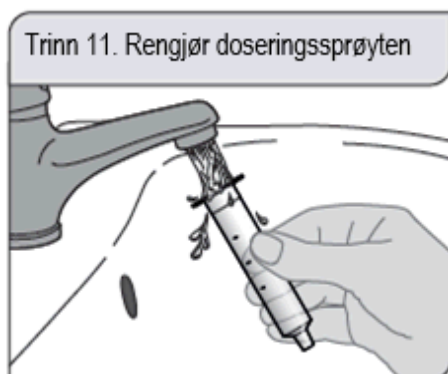
Trinn 10. Sett på korken på flasken



Skru korken (med barnesikring) godt på flasken ved å skru med klokken, uten å fjerne adapteren.

Sett flasken tilbake i esken, og lukk esken for å beskytte XELJANZ mikstur, oppløsning mot lys.

Trinn 11. Rengjør doseringsprøyten



Fjern stempelet fra sylinderen ved å trekke stempelet helt ut av sylinderen.

Skyll alltid både stempel og sylinder med vann etter bruk.

La dem lufttørke. Deretter putter du doseringsprøyten tilbake i esken sammen med mikstur, oppløsning.

Oppbevar doseringsprøyten sammen med XELJANZ mikstur, oppløsning.

Ikke kast doseringsprøyten.