

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tablett
XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tablett

Hver 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder tofacitinibsitratt, tilsvarende 5 mg tofacitinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 59,44 mg laktose.

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tablett

Hver 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder tofacitinibsitratt, 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).

Tofacitinib 5 mg filmdrasjerte tablett

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

Tofacitinib 10 mg filmdrasjerte tablett

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. 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).

Ulcerøs kolitt

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør 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 to ganger daglig.

Dosejustering

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk med MTX.

Ulcerøs kolitt

Den anbefalte dosen er 10 mg gitt oralt to ganger daglig i 8 uker for induksjon og 5 mg gitt to ganger daglig for vedlikehold.

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.

For noen pasienter, f.eks. de som tidligere har hatt behandlingssvikt med tumornekrosefaktor (TNF)-antagonist, bør det vurderes å fortsette å gi 10 mg to ganger daglig for å opprettholde terapeutisk nytte (se pkt. 5.1).

Pasienter som opplever en nedsatt respons på tofacitinib 5 mg to ganger daglig som vedlikeholdsbehandling, kan ha nytte av å øke til tofacitinib 10 mg gitt to ganger daglig.

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

Gjentatt behandling av UK

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).

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 1, 2 og 3 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 1: 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 inntil ALC er høyere enn 750. 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 pasienter med et absolutt nøytrofittall (ANC) lavere enn 1000 celler/mm³.

Tabell 2: 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 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 pasienter med hemoglobinverdier lavere enn 9 g/dl.

Tabell 3: 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.

Legemiddelinteraksjoner

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. 4.4 og 4.5), som følger:

- tofacitinib-dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig hos pasienter som får 5 mg to ganger daglig.
- tofacitinib-dosen bør reduseres til 5 mg to ganger daglig hos pasienter som får 10 mg to ganger daglig.

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.

*Nedsatt leverfunksjon***Tabell 4: Dosejustering ved nedsatt leverfunksjon**

Nedsatt leverfunksjon	Klassifisering	Dosejustering
Lett	Child Pugh A	Ingen dosejustering kreves.
Moderat	Child Pugh B	Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 5 mg to ganger daglig. Dosen bør 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 5: Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon	Kreatinin-clearance	Dosejustering
Lett	50 – 80 ml/min	Ingen dosejustering kreves.
Moderat	30 – 49 ml/min	Ingen dosejustering kreves.
Alvorlig	< 30 ml/min	Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 5 mg to ganger daglig. Dosen bør 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 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.

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).

Tofacitinib 10 mg to ganger daglig er kontraindisert hos pasienter som har en eller flere av følgende tilstander:

- Bruk av hormonelle kombinasjonsantikonseptiva eller hormonell substitusjonsbehandling
- Hjertesvikt
- Tidligere venøs tromboembolisme, enten dyp venetrombose eller lungeemboli
- Arvelig koagulasjonsforstyrrelse
- Malignitet
- Pasienter som skal gjennomgå større kirurgiske inngrep

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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.

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. 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).

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 overvåkingkriterier 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) ble observert i kliniske studier med tofacitinib. 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 på færre 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.

Malignitet og lymfoproliferativ sykdom

Risikoene og fordelene med tofacitinib-behandling bør vurderes før initiering av behandling hos pasienter med aktiv eller tidligere malignitet, med mindre det er en vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft (non-melanoma skin cancer; NMSC), eller hvis man vurderer å fortsette behandling med tofacitinib hos pasienter som utvikler en malignitet. Det er en mulighet for at tofacitinib påvirker pasientens forsvar mot maligniteter.

Lymfomer er observert hos pasienter som er behandlet med tofacitinib. Pasienter med RA, spesielt de som har en svært aktiv sykdom, kan ha en høyere risiko enn den generelle populasjonen (opptil mangedobbel) for å utvikle lymfom. Det er usikkert hvilken effekt tofacitinib har på utviklingen av lymfom.

Andre maligniteter ble observert i kliniske studier og etter markedsføring, inkludert bl.a. lungekreft, brystkreft, melanom, prostatakreft og pankreaskreft.

Det er ikke kjent hvilken effekt behandling med tofacitinib har på utvikling og forløp av maligniteter.

Ikke-melanom hudkreft

Ikke-melanom hudkreft er rapportert hos pasienter som er behandlet med tofacitinib. Risikoen for ikke-melanom hudkreft kan være høyere hos pasienter som behandles med tofacitinib 10 mg to ganger daglig enn hos pasienter som behandles med 5 mg to ganger daglig. Regelmessige hudundersøkelser anbefales for pasienter som har en økt risiko for hudkreft (se Tabell 6 under pkt. 4.8).

Lungeemboli

Lungeemboli er observert hos pasienter som har brukt tofacitinib i kliniske studier, samt i rapporter etter markedsføring. Tofacitinib 10 mg to ganger daglig er kontraindisert hos pasienter som har høy risiko for lungeemboli (se også pkt. 4.3). Andre risikofaktorer som skal tas med i betraktningen når pasientens risiko for lungeemboli vurderes, er alder, overvekt, om pasienten røyker, samt om pasienten er immobilisert.

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 asiatiske RA-pasienter 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.

Kardiovaskulær risiko

RA- og PsA-pasienter har en økt risiko for kardiovaskulære sykdommer. Hos pasienter som er behandlet med tofacitinib bør risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi) håndteres som en del av vanlig behandling.

Leverenzym

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 leverenzym, 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 legemiddeloverfølsomhet 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.

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-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.

Laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

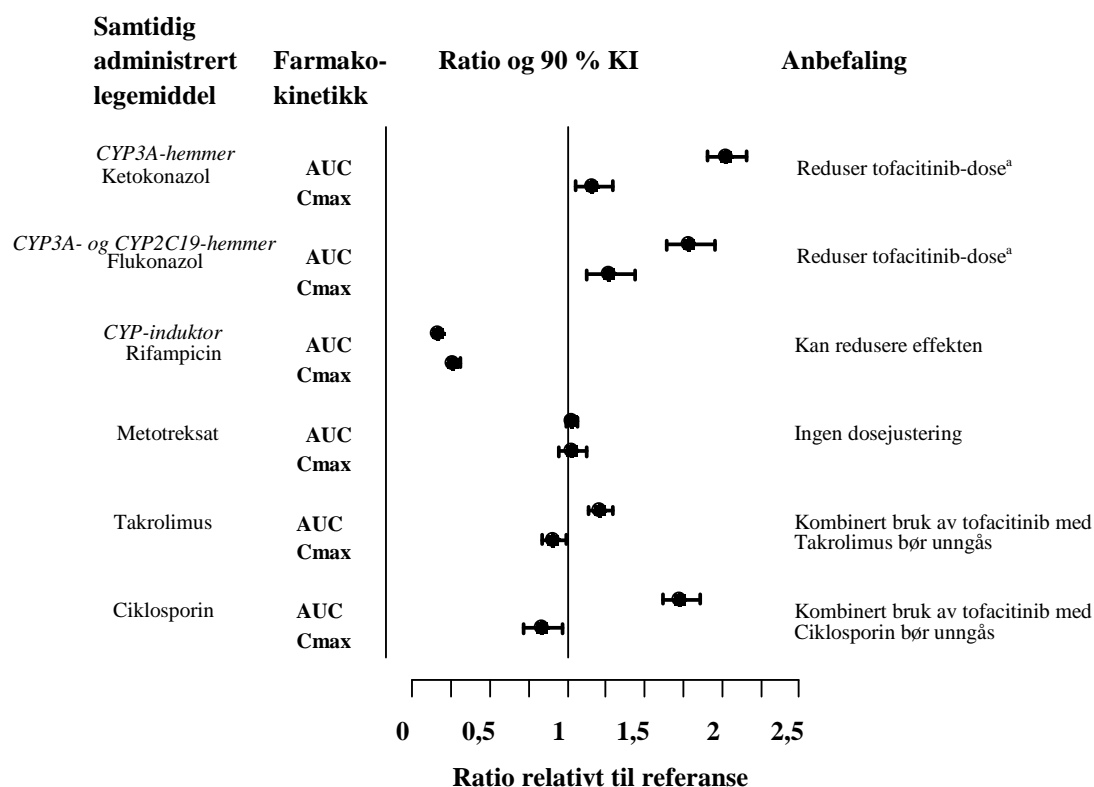
Andre legemidlers potensiale for påvirkning av farmakokinetikken (PK) til tofacitinib

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 bør reduseres til 5 mg to ganger daglig hos pasienter som får 10 mg to ganger daglig. Tofacitinib-dosen bør 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.

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).

Fertile kvinner/bruk av prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner bør rådes til å bruke effektiv 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 under 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). De vanligste alvorlige infeksjonene som er rapportert med tofacitinib er pneumoni, cellulitt, herpes zoster, urinveisinfeksjon, divertikulitt og appendisitt. Blant de opportunistiske infeksjonene ble det rapportert om TB og andre mykobakterielle infeksjoner, cryptococcus, histoplasmosse, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus, 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 kontrollerte kliniske studier var hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, diaré, kvalme og hypertensjon (se Tabell 6 om bivirkninger basert på alle studielengder).

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 var herpes zoster og pneumoni.

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.

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 UK.

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med UK, 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- og UK-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 6: 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 Influenza Herpes zoster Urinveisinfeksjon Sinusitt Bronkitt Nasofaryngitt Faryngitt	Tuberkulose Divertikulitt Pyelonefritt Cellulitt Herpes simplex Viral gastroenteritt Virusinfeksjon	Sepsis Urosepsis Disseminert TB Nekrotiserende fasciitt Bakteriemi Stafylokokk-bakteriemi Pneumoni med <i>pneumocystis jirovecii</i> Pneumokokk-pneumoni Bakteriell pneumoni Encefalitt Atypisk mykobakterie-infeksjon Cytomegalovirusinfeksjon Bakteriell artritt	Tuberkulose i sentralnervesystemet Kryptokokk-meningitt Infeksjon med <i>mycobacterium avium</i> -komplekset	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Ikke-melanom hudkreft			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Leukopeni Lymfopeni Nøytropeni			
Forstyrrelser i immunsystemet					Legemiddel-overfølsomhet* Angioødem* Urtikaria*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Parestesi			
Karsykdommer	Hypertensjon				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspné Tette bihuler			
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter Oppkast Diaré Kvalme Gastritt Dyspepsi				
Sykdommer i lever og galleveier		Leversteatose			
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Erytem Pruritus			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Smerter i muskler og skjelett Hevelser i ledd Tendinitt			

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	Feber Perifert ødem Fatigue				
Undersøkelser	Økt kreatin- fosfokinase i blodet	Økt lever- enzym Økte trans- aminaser Unormal lever- funksjonstest Økt gamma- glutamyl- transferase Økt kreatinin i blodet Økt kolesterol i blodet Økt LDL Vektøkning			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Senestrek Muskelstrek			

*spontanrapporterte data

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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.

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).

Ulcerøs kolitt

I kliniske studier av UK 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. Frekvensen 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).

Siden det generelt er en høyere forekomst av infeksjoner i den eldre populasjonen, bør man utvise forsiktighet ved behandling av eldre (se pkt. 4.4).

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).

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 UK 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 UK tilsvarte endringene som ble observert i kliniske studier av RA.

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.

Endringene i leverenzymmer som ble observert i kliniske studier av tofacitinib ved UK 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.

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

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: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver; 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 behandlingsslengde 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-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 virusvaksine (Zostavax[®]) 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 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 7 inneholder informasjon om relevant studiedesign og populasjonskarakteristikk.

Tabell 7: Kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 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 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-endering 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 8. I alle studiene hadde pasientene som ble behandlet med enten 5 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 8: 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 = 198	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				
Ende-punkt	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				
Ende-punkt	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				
Ende-punkt	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 9.

Tabell 9: 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. = subkutan, QOW = annenhver uke, N = antall personer som ble analysert, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd, ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate (erytrocytenes 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 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 10, 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 10: 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 helserelevante 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 11.

Tabell 11: 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-responsrater 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 7 år er også tilgjengelig i data fra én pågående og én fullført åpen, langvarig oppfølgingsstudie.

Psoriasisartritt

Effekt og sikkerhet av tofacitinib 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-responstrate 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 12.

Tabell 12: Andel (%) PsA-pasienter som hadde klinisk respons og gjennomsnittlig endring fra baseline i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene

Behandlings- gruppe	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	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 %	-	-
Δ LEI ^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	-	-
Δ DSS ^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	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Måned 3	NA	46 %	55 %	NA	34 %
Måned 6	NA	56 %	56 %	-	-
Måned 12					

* 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 = subkutan 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 subkutan 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 13).

Tabell 13: 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 for konvensjonelt syntetisk DMARD (TNFi-naiv)			Utilstrekkelig respons ^b for 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 (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).

Helse relatert 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 $p \leq 0,05$).

Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av tofacitinib til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv UK (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 UK (dvs. uten samtidig bruk av biologiske legemidler og immunsuppressiva).

Tabell 14 gir ytterligere informasjon om relevant studieutforming og populasjonskarakteristikk.

Tabell 14: Fase 3 kliniske studier av Tofacitinib 5 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 deltagende 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
Tidligere behandlingssvikt med TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Tidligere behandlingssvikt med kortikosteroid	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Tidligere behandlingssvikt med immunsuppressiva	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Kortikosteroidbruk 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 15.

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

Tabell 15: Andel pasienter som oppfylte effektendepunkter i uke 8 (OCTAVE Induction Study 1 og OCTAVE Induction Study 2)

	OCTAVE Induction Study 1			
	Sentral endoskopiavlesning		Lokal endoskopiavlesning	
Endepunkt	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 % [*]
	OCTAVE Induction Study 2			
	Sentral endoskopiavlesning		Lokal endoskopiavlesning	
Endepunkt	Placebo	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig	Placebo	Tofacitinib 10 mg 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 $\geq 30\%$, 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 16).

Tabell 16. 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 17.

Tabell 17: 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 baseline ^{a,g}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

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

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. 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. 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.
 - e. 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.
 - f. N=59 for placebo, N=65 for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, N=55 for tofacitinib 10 mg to ganger daglig.
 - g. 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 18). 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 18: Andel pasienter som tilfredsstillende primære og viktigste sekundære effektendepunktene i uke 52 av behandlingsundergruppe med TNF-hemmer (OCTAVE Sustain, sentral endoskopiavlesning)

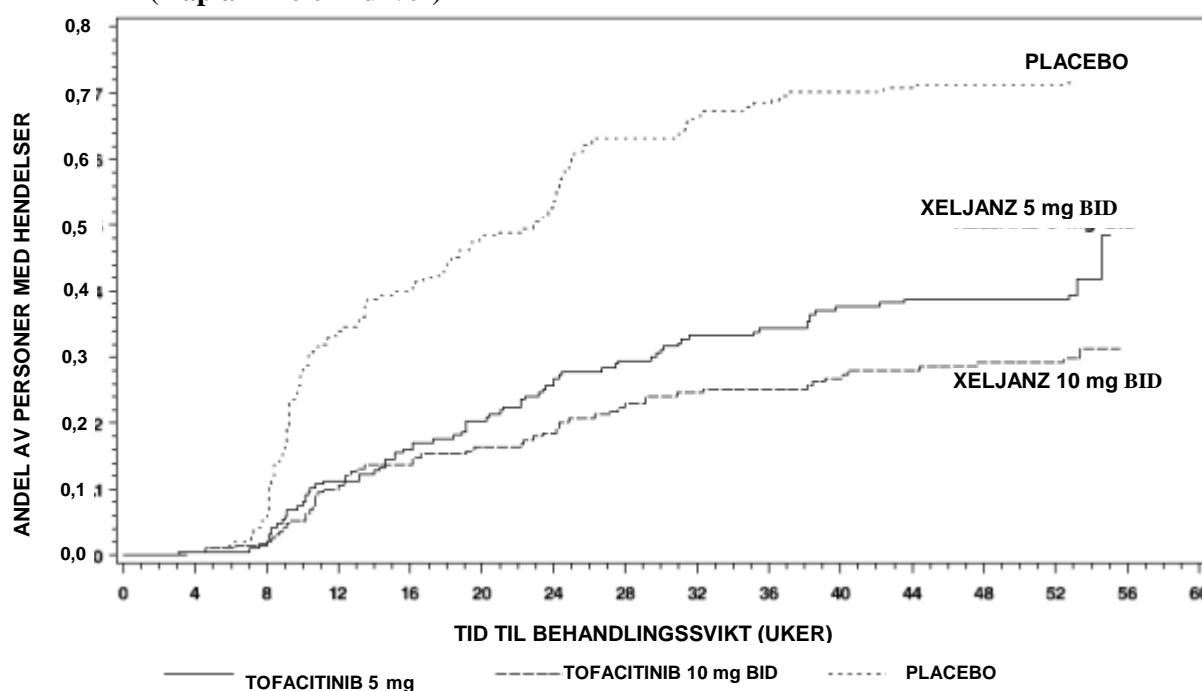
Endepunkt	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig N = 198	Tofacitinib 10 mg to ganger daglig N = 197
Remisjon^a			
Med tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Uten tidligere behandlingssvikt med TNF-hemmer ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (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.

- 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).
- d. 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 juvenil idiopatisk artritt og ved ulcerøs kolitt (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

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. Tofacitinib er verken 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). *In vitro* er tofacitinib et substrat for MDR1, men ikke for brystkreft-resistensprotein (BCRP), OATP1B1/1B3, eller OCT1/2, og er ikke en hemmer av MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, eller MRP ved konsentrasjoner av klinisk betydning.

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 hvite, svarte og asiatiske pasienter. 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 moderat til alvorlig UK 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.

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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

mikrokrystallinsk cellulose
laktosemonohydrat
krysskarmellosenatrium
magnesiumstearat

Filmdrasjering

hypromellose 6cP (E464)
titandioksid (E171)
laktosemonohydrat
makrogol 3350
triacetin (E1518)
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

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i original boks og/eller blister for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter

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

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

XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

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

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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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 legemiddelovervåking 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 (legemiddelovervåking 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.

Hovedhensikten med programmet er å gi økt forståelse for risikoene ved produktet, spesielt med tanke på alvorlige infeksjoner, herpes zoster, tuberkulose (TB) og andre opportunistiske infeksjoner, malignitet, 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 opplæringsmaterieill:

- Opplæringsmaterieill til lege

- Informasjonsmateriell til pasient
- **Opplæringsmateriell 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; aRRM), 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 aRRM (dvs. kontraindikasjoner, risikofaktorer, økt risiko grunnet interaksjon med enkelte andre legemidler)
 - Detaljer om hvordan man kan minimere de sikkerhetsmessige bekymringene som adresseres i aRRM ved hjelp av passende monitorering og håndtering (dvs. 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/reduceres iht. laboratorieverdier, tegn og symptomer)
 - Hovedbudskap i kommunikasjon med pasienter
 - Instruksjoner om hvordan mulige bivirkninger skal håndteres
 - Informasjon om registrene BSRBR, ARTIS, RABBIT og BIODABASER og UK-registre, samt viktigheten av å bidra til disse
- **Sjekkliste til forskriver** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - Liste over tester som bør utføres ved initiell screening av pasient
 - Vaksiner som bør tas før behandlingsstart
 - Relevante komorbiditeter hvor forsiktighet anbefales ved administrering av Xeljanz, og tilstander hvor Xeljanz ikke bør administreres
 - 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 infeksjoner, herpes zoster, tuberkulose (TB) og andre opportunistiske infeksjoner, malignitet, 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 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 når de bør oppsøke helsepersonell: Infeksjoner, reaktivering av herpes zoster, ikke-melanom hudkreft, forhøyede transaminaser og potensiale for legemiddelindusert levertoksisitet, gastrointestinale perforasjoner, interstitiell lungesykdom, økt immunsuppresjon ved samtidig bruk med biologiske legemidler og immunsuppresiva inkludert legemidler som reduserer antall B-lymfocytter, økt risiko for uønskede hendelser når XELJANZ brukes samtidig med MTX, økt eksponering for XELJANZ ved samtidig bruk med hemmere av CYP3A4 og CYP2C19, 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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL 5 MG GJENNOMTRYKKSPAKNING (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

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter
182 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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 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:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (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 DEN 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

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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/1/17/1178/001 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 DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL 10 MG GJENNOMTRYKKSPAKNING (BLISTER)

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

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tablett
112 filmdrasjerte tablett
182 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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 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:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (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 DEN YTRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL BOKS FOR 10 MG (INDRE EMBALLASJE)

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

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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/1/17/1178/005 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:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten
XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter
XELJANZ 10 mg filmdrasjerte tabletter
tofacitinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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 din gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må være klar over før du får XELJANZ og under behandling med XELJANZ. Dette pasientkortet bør 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 betennelsesykdommer:

- revmatoid artritt
- psoriasisartritt
- ulcerøs kolitt

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 sykdommen psoriasisartritt. Denne sykdommen er en betennelsesykdom 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.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. XELJANZ brukes for å redusere tegn og symptomer på ulcerøs kolitt dersom du ikke responderte godt nok eller ikke tålte tidligere behandling for ulcerøs kolitt.

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)
- dersom du har en alvorlig infeksjon, f.eks. infeksjon i blodet eller aktiv tuberkulose
- dersom du har blitt informert om at du har alvorlige leverproblemer, inkludert cirrhose (skrumplever)
- dersom du er gravid eller ammer

Ta kontakt med legen din dersom du er usikker på informasjonen som er oppgitt ovenfor.

Du skal ikke bruke XELJANZ 10 mg to ganger daglig dersom noe av det følgende gjelder for deg:

- Dersom du tar p-piller (hormonelle kombinasjonsantikonseptiva) eller hormonell substitusjonsbehandling
- Dersom du har hjertesvikt (når hjertet ikke fungerer som det skal)
- Dersom du har hatt blodpropp i en blodåre (en vene)
- Dersom du har kreft
- Dersom du skal gjennomgå, eller nylig har gjennomgått, en større operasjon (kirurgisk inngrep)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg 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
- dersom du har en sykdom som gir økt risiko for å få en infeksjon (f.eks. diabetes, HIV/AIDS eller et svakt immunforsvar)
- dersom du har en infeksjon, blir behandlet for en infeksjon eller har infeksjoner som stadig kommer tilbake. Rådfør deg 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
- dersom 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
- dersom du har en kronisk lungesykdom
- dersom du har leverproblemer
- dersom 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
- dersom du noen gang har hatt kreft (uansett type). XELJANZ kan øke risikoen for enkelte krefttyper. Lymfom og andre krefttyper (f.eks. kreft i lunge, bryst, føflekk, 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.
- dersom du har høy risiko for å få hudkreft, vil legen din muligens anbefale at huden din undersøkes med jevne mellomrom så lenge du bruker XELJANZ.

- dersom du har hatt divertikulitt (en form for betennelse i tykktarmen) eller sår i mage eller tarm (se avsnitt 4)
- dersom du har nyreproblemer
- dersom du planlegger å ta en vaksine bør du informere legen. Enkelte vaksinetyper 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.
- dersom du har hjerteproblemer, høyt blodtrykk eller høyt kolesterol

Det er rapportert at noen pasienter som bruker XELJANZ har fått blodpropp. Snakk med legen din dersom du røyker. Legen din vil også vurdere om din kroppsvekt, alder eller eventuelle problemer med å bevege deg, vil kunne påvirke din risiko for å få blodpropp.

Ytterligere overvåkingsprøver

Legen din 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 din kan også utføre andre tester, for eksempel kontrollere kolesterolnivået i blodet eller undersøke tilstanden til leveren din. Legen din 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 hos pasienter som er 65 år og eldre. Rådfør deg med legen din umiddelbart hvis du merker tegn eller symptomer på infeksjoner.

Asiatiske pasienter

Det er en høyere forekomst av helvetesild hos japanske og koreanske pasienter. Rådfør deg med lege hvis du legger merke til smertefulle blemmer på huden.

Du kan også ha en høyere risiko for enkelte lungesykdommer. Rådfør deg 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

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

XELJANZ kan brukes i kombinasjon med metotreksat, eller av og til alene, ved behandling av revmatoid artritt. Generelt ble det sett færre bivirkninger når XELJANZ ble brukt alene for revmatoid artritt.

Enkelte legemidler bør 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 din dersom du bruker legemidler (som inntas via munnen) som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- antibiotika som klaritromycin og rifampicin, som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- flukonazol, ketokonazol, klotrimazol, itrakonazol og vorikonazol, som brukes til å behandle soppiinfeksjoner

Det er ikke anbefalt å bruke XELJANZ sammen med en type medisiner 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 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 effektiv prevensjon under behandlingen med XELJANZ og i minst 4 uker etter den siste dosen.

Rådfør deg 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

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder cirka 59 mg laktose i hver tablett og 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder cirka 119 mg laktose i hver tablett. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

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 din har fortalt deg. Kontakt 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.

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 fortsette å gi 10 mg to ganger daglig. Legen din vil si fra om dette gjelder deg.
- Hvis du ikke har hatt effekt av en vedlikeholdsdose med XELJANZ 5 mg to ganger daglig vil legen din kanskje øke dosen til 10 mg to ganger daglig.
- Hvis behandlingen blir avbrutt vil legen din kanskje starte behandlingen på nytt.

Forsøk å ta tablett til samme tid hver dag (én tablett om morgenen og én tablett om kvelden).

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 er til 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 må ikke ta en dobbelt 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 din 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

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 allergiske reaksjoner (sjeldne) inkluderer

- tetthet i brystet
- tung pust/hvesende pust
- kraftig svimmelhet eller ørhet
- hevelse i lepper, tunge eller hals
- elveblest (kløe eller hudutslett)

Tegn på mageproblemer (mindre vanlige: magesår eller hull i mage eller tarm) 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).

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, forstuvning av ledd, lavt antall røde blodceller (anemi), feber, tretthet (fatigue), hevelse i føtter og hender, hodepine, høyt blodtrykk (hypertensjon), hoste, utslett.

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer): tuberkulose, nyreinfeksjon, hudinfeksjon, herpes simplex eller forkjølelsessår (oral herpes), lavt antall hvite blodceller, økt mengde leverenzymer i blodet (tegn på leverproblemer) økt kreatinin i blodet (et mulig tegn på nyreproblemer), økt kolesterol, vektøkning, dehydrering, muskelstrekking, smerter i muskler og ledd, senebetennelse, hevelse i ledd, endret følsomhet i huden, søvnevansker, 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), utbredt tuberkulose i skjelett og andre organer, andre uvanlige infeksjoner, leddinfeksjoner.

Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): tuberkulose i hjernen og ryggmargen, hjernehinnebetennelse.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 og blisterbrettet etter 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den 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), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose 6cP (E 464), titandioksid (E 171), makrogol 3350 og triacetin (E 1518).

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), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose 6cP (E 464), titandioksid (E 171), makrogol 3350, triacetin (E 1518), FD&C Blå nr. 2/Indigokarmin aluminiumlakk (E 132) og FD&C Blå nr. 1/Briljantblå FCF aluminiumlakk (E 133).

Hvordan XELJANZ ser ut og innholdet i pakningen

XELJANZ 5 mg filmdrasjert tablett er hvit og rund.

XELJANZ 10 mg filmdrasjert tablett er blå og rund.

XELJANZ 5 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettene leveres i gjennomtrykkspakninger (blister) 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

Tablettene leveres i gjennomtrykkspakninger (blister) 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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België / Belgique / Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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