

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter
XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller tofacitinibcitrat, motsvarande 5 mg tofacitinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 59,44 mg laktos.

XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller tofacitinibcitrat, motsvarande 10 mg tofacitinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 118,88 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter

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

XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Tofacitinib i kombination med metotrexat (MTX) är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar (se avsnitt 5.1). Tofacitinib kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Psoriasisartrit

Tofacitinib i kombination med MTX är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit (PsA) hos vuxna patienter när tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar (se avsnitt 5.1).

Ankyloserande spondylit

Tofacitinib är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit (AS) som haft otillräckligt behandlingssvar vid konventionell behandling.

Ulcerös kolit

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

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Tofacitinib är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (reumatoid faktorpositiv [RF+] eller reumatoid faktornegativ [RF-] polyartrit och utvidgad oligoartrit) samt juvenil psoriasisartrit (PsA) hos patienter från 2 års ålder som inte fått tillräckligt behandlingssvar vid tidigare behandling med DMARD.

Tofacitinib kan ges i kombination med metotrexat (MTX) eller som monoterapi vid intolerans mot MTX eller om fortsatt behandling med MTX är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Reumatoid artrit och psoriasisartrit

Rekommenderad dos är 5 mg filmdragerade tabletter administrerat två gånger dagligen, vilket inte ska överskridas.

Ingen dosjustering är nödvändig i kombination med MTX.

Information om byte mellan tofacitinib filmdragerade tabletter och tofacitinib depottabletter finns i tabell 1.

Tabell 1: Byte mellan tofacitinib filmdragerade tabletter och tofacitinib depottabletter

Byte mellan tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter och tofacitinib 11 mg depottabletter ^a	Behandling med tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen kan bytas mot behandling med tofacitinib 11 mg depottabletter en gång dagligen och vice versa, med början dagen efter den sista dosen av endera tablett.
--	--

^a Se avsnitt 5.2 för jämförelse av farmakokinetiken för formuleringarna depottablett respektive filmdragerad tablett.

Ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos av tofacitinib är 5 mg administrerat två gånger dagligen.

Ulcerös kolit

Induktionsbehandling

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

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

Underhållsbehandling

Rekommenderad dos för underhållsbehandling är tofacitinib 5 mg administrerat oralt två gånger dagligen.

Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen för underhållsbehandling rekommenderas inte för patienter med UC som har kända riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE), allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) eller malignitet, såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling tillgänglig (se avsnitt 4.4 och 4.8).

För patienter med UC som inte har en ökad risk för VTE, MACE eller malignitet (se avsnitt 4.4) kan tofacitinib 10 mg oralt två gånger dagligen övervägas om patienten upplever en minskning av behandlingssvaret med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och patienten inte svarat på andra behandlingsalternativ för ulcerös kolit, såsom behandling med tumörnekrosfaktorhämmare (TNF-hämmare). Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling ska användas under så kort tid som möjligt. Den lägsta effektiva dosen som behövs för att bibehålla behandlingssvar ska användas.

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

Upprepad behandling vid ulcerös kolit

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

Polyartikulär JIA och juvenil PsA (barn mellan 2 och 18 års ålder)

Tofacitinib kan användas som monoterapi eller i kombination med MTX.

Rekommenderad dos till patienter från 2 års ålder är baserad på följande vikt-kategorier:

Tabell 2: Tofacitinibdosen för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil PsA från två års ålder

Kroppsvikt (kg)	Behandlingsschema
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oral lösning) två gånger dagligen
20 - < 40	4 mg (4 ml oral lösning) två gånger dagligen
≥ 40	5 mg (5 ml oral lösning eller 5 mg filmdragerad tablett) två gånger dagligen

Patienter som väger ≥ 40 kg och som behandlas med tofacitinib 5 ml oral lösning två gånger dagligen kan gå över till tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen. Patienter som väger mindre än 40 kg kan inte byta från tofacitinib oral lösning.

Behandlingsavbrott och utsättning hos vuxna och pediatrika patienter

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

Behandlingsavbrott kan behövas för hantering av dosrelaterade onormala laboratorievärden såsom lymfopeni, neutropeni och anemi. Som beskrivs i tabell 3, 4 och 5 nedan görs rekommendationerna för tillfälligt behandlingsavbrott eller permanent avbrytande av behandling beroende på svårighetsgraden av onormala laboratorievärden (se avsnitt 4.4).

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

Tabell 3: Lågt absolut lymfocytantal

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

Behandling bör inte påbörjas till vuxna patienter med ett absolut neutrofilantal (B-neutrofiler) som understiger $1,0 \times 10^9/l$. Behandling bör inte påbörjas till pediatrika patienter med ett absolut neutrofilantal (B-neutrofiler) som understiger $1,2 \times 10^9/l$.

Tabell 4: Lågt absolut neutrofilantal

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

0,5x10 ⁹	behandlingen avbrytas.
---------------------	------------------------

Behandling bör inte påbörjas till vuxna patienter med ett hemoglobinvärde understigande 90 g/l.
Behandling bör inte påbörjas till pediatrika patienter med ett hemoglobinvärde som understiger 100 g/l.

Tabell 5: Lågt hemoglobinvärde

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

Interaktioner

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

- Tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen till patienter som får 5 mg två gånger dagligen (vuxna och pediatrika patienter).
- Tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg två gånger dagligen till patienter som får 10 mg två gånger dagligen (vuxna patienter).

Endast för pediatrika patienter: Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring observeras inom 18 veckor efter att behandling med tofacitinib har påbörjats. Fortsatt behandling ska noga utvärderas på nytt för en patient som inte visar klinisk förbättring inom denna tidsram.

Utsättning av behandling vid AS

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring vid AS observeras inom 16 veckor efter att behandling med tofacitinib har påbörjats. Fortsatt behandling ska noga utvärderas på nytt för en patient som inte visar klinisk förbättring inom denna tidsram.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre. Det finns endast begränsade data om patienter i åldern 75 år och äldre. Se avsnitt 4.4 för användning till patienter som är 65 år eller äldre.

Nedsatt leverfunktion

Tabell 6: Dosjustering vid nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion	Klassificering	Dosjustering för olika tablettstyrkor vid nedsatt leverfunktion
Lindrig	Child-Pugh A	Ingen dosjustering behövs.

Måttlig	Child-Pugh B	Dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen i de fall den indicerade dosen vid normal leverfunktion är 5 mg två gånger dagligen. Dosen ska minskas till 5 mg två gånger dagligen i de fall den indicerade dosen vid normal leverfunktion är 10 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).
Grav	Child-Pugh C	Tofacitinib ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Tabell 7: Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för tofacitinib för barn yngre än 2 år med polyartikulär JIA och juvenil PsA har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt för tofacitinib för barn under 18 år med andra indikationer (t.ex. ulcerös kolit) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Tofacitinib ges peroralt, med eller utan mat.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tofacitinib ska endast ges till följande patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ:

- patienter som är 65 år eller äldre
- patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer (såsom patienter som är eller har varit rökare under lång tid)
- patienter med malignitet-relaterade riskfaktorer (t.ex. nuvarande malignitet eller anamnes på malignitet)

Användning till patienter som är 65 år eller äldre

Med tanke på den ökade risken för allvarliga infektioner, hjärtinfarkt, maligniteter och mortalitet oavsett orsak med tofacitinib hos patienter som är 65 år eller äldre, bör tofacitinib endast ges till dessa patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se ytterligare information i avsnitt 4.4 och avsnitt 5.1 nedan).

Kombinerat med andra behandlingar

Tofacitinib har inte studerats och ska undvikas i kombination med läkemedel som TNF-antagonister, interleukin-1R-antagonister (IL-1R), IL-6R-antagonister, anti-CD20 monoklonala antikroppar, IL-17-antagonister, IL-12/IL-23-antagonister, anti-integriner, selektiva modulerare av co-stimulering och potenta immunsuppressiva medel t.ex. azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin och takrolimus på grund av eventuellt ökad immunsuppression och ökad risk för infektion.

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

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

Venös tromboembolism (VTE)

Allvarliga VTE-händelser, däribland lungemboli (PE), varav vissa med dödlig utgång, och djup ventrombos (DVT) har observerats hos patienter som tar tofacitinib. I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en dosberoende ökad risk för VTE med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.8 och 5.1).

I en explorativ post hoc-analys i denna studie observerades fall med efterföljande VTE hos patienter med riskfaktorer för VTE oftare hos tofacitinib-behandlade patienter som vid 12 månaders behandling hade en D-dimernivå $\geq 2 \times$ ULN jämfört med patienterna med en D-dimernivå $< 2 \times$ ULN. Detta fynd sågs inte hos patienter som behandlades med TNF-hämmare. Det låga antalet VTE-händelser och den begränsade tillgången till D-dimertest (som endast analyserats vid baslinjen, månad 12 och vid studiens slut) begränsar tolkningen av fyndet. Hos de patienter som inte fick någon VTE under studien var de genomsnittliga D-dimernivåerna signifikant lägre vid månad 12 än vid baslinjen i samtliga behandlingsarmar. D-dimernivåer på $\geq 2 \times$ ULN vid månad 12 observerades dock hos cirka 30 % av patienterna utan efterföljande VTE-händelser, vilket tyder på en begränsad specificitet för D-dimertestet i denna studie.

Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling rekommenderas inte hos patienter med UC som har kända riskfaktorer för VTE, MACE och malignitet utom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling tillgänglig (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med kardiovaskulära eller malignitet-relaterade riskfaktorer (se även avsnitt 4.4 ”Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)” och ”Maligniteter”) ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ.

Hos patienter med andra riskfaktorer för VTE än riskfaktorer för MACE eller malignitet ska tofacitinib användas med försiktighet. Riskfaktorer för VTE utöver riskfaktorer för MACE eller malignitet innefattar tidigare VTE, patienter som genomgår en större operation, immobilisering, användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonbehandling samt ärftlig koagulationsstörning. Under behandling med tofacitinib ska patienterna utvärderas regelbundet i syfte att bedöma förändringar av risken för VTE.

Hos patienter med RA och kända riskfaktorer för VTE ska testning av D-dimernivåerna efter cirka 12 månaders behandling övervägas. Om D-dimervärdet är $\geq 2 \times$ ULN ska det bekräftas att den kliniska nyttan överväger riskerna innan beslut om fortsatt behandling med tofacitinib fattas.

Patienter med tecken och symtom på VTE ska bedömas omedelbart och tofacitinib ska sättas ut hos patienter med misstänkt VTE, oavsett dos eller indikation.

Retinal ventrombos

Retinal ventrombos har rapporterats hos patienter som behandlas med tofacitinib (se avsnitt 4.8). Patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de får symtom som tyder på retinal ventrombos.

Allvarliga infektioner

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

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

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

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

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

Eftersom infektionsincidensen generellt är högre hos äldre och hos diabetiker ska försiktighet iaktas vid behandling av äldre patienter och diabetespatienter (se avsnitt 4.8). För patienter som är 65 år eller äldre ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se avsnitt 5.1).

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

Tuberkulos

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

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

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

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

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

Virusreakivering

Virusreakivering och fall av herpes virus-reakivering (t.ex. herpes zoster) har observerats hos patienter som får tofacitinib (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med tofacitinib tycks risken för herpes zoster vara högre hos:

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

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

Allvarliga kardiovaskulära händelser (inklusive hjärtinfarkt)

Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) har observerats hos patienter som tar tofacitinib.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad incidens av hjärtinfarkter med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.8 och 5.1). Till patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid och patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Maligniteter och lymfoproliferativ sjukdom

Tofacitinib kan påverka patientens försvar mot maligniteter.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad

incidens av maligniteter, särskilt NMSC, lungcancer och lymfom, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.8 och 5.1).

NMSC, lungcancer och lymfom hos patienter som behandlas med tofacitinib har också observerats i andra kliniska studier och efter godkännande för försäljning.

Andra maligniteter hos patienter som behandlas med tofacitinib observerades i kliniska studier och efter godkännande för försäljning, bland annat bröstcancer, melanom, prostatacancer och pankreascancer.

Till patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid och patienter med andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande malignitet eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp som behandlats med lyckat resultat) bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se avsnitt 5.1). Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för samtliga patienter, särskilt dem som löper ökad risk för hudcancer (se tabell 8 i avsnitt 4.8).

Interstitiell lungsjukdom

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

Gastrointestinal perforation

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

Frakturer

Frakturer har observerats hos patienter som behandlas med tofacitinib.

Tofacitinib ska användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för frakturer, som exempelvis äldre, kvinnor och patienter som använder kortikosteroider, oavsett indikation och dosering.

Leverenzym

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

Överkänslighet

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

Laboratorieparametrar

Lymfocyter

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

Neutrofiler

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

Hemoglobin

Behandling med tofacitinib har satts i samband med lägre hemoglobinnivåer. Tofacitinib bör inte sättas in till vuxna patienter vars hemoglobinvärde understiger 90 g/l och inte heller till pediatrika patienter vars hemoglobinvärde understiger 100 g/l. Hemoglobinvärdet ska kontrolleras inför insättning, efter 4 till 8 veckors behandling och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på hemoglobinvärdet finns i avsnitt 4.2.

Kontroll av lipider

Behandling med tofacitinib visade samband med förhöjda lipidvärden t.ex. totalt kolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Maximala effekter observerades i allmänhet inom 6 veckor. Lipidvärdena ska kontrolleras 8 veckor efter insättning av tofacitinib. Patienterna ska behandlas i enlighet med kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi. Förhöjt totalt kolesterol och LDL-kolesterol i samband med tofacitinib-behandling kan med statinbehandling återgå till utgångsvärdena.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter initiering av tofacitinib hos patienter som får diabetesläkemedel. Om hypoglykemi uppkommer kan det bli nödvändigt att justera dosen diabetesläkemedel.

Vaccinationer

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

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

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

Innehåll av hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

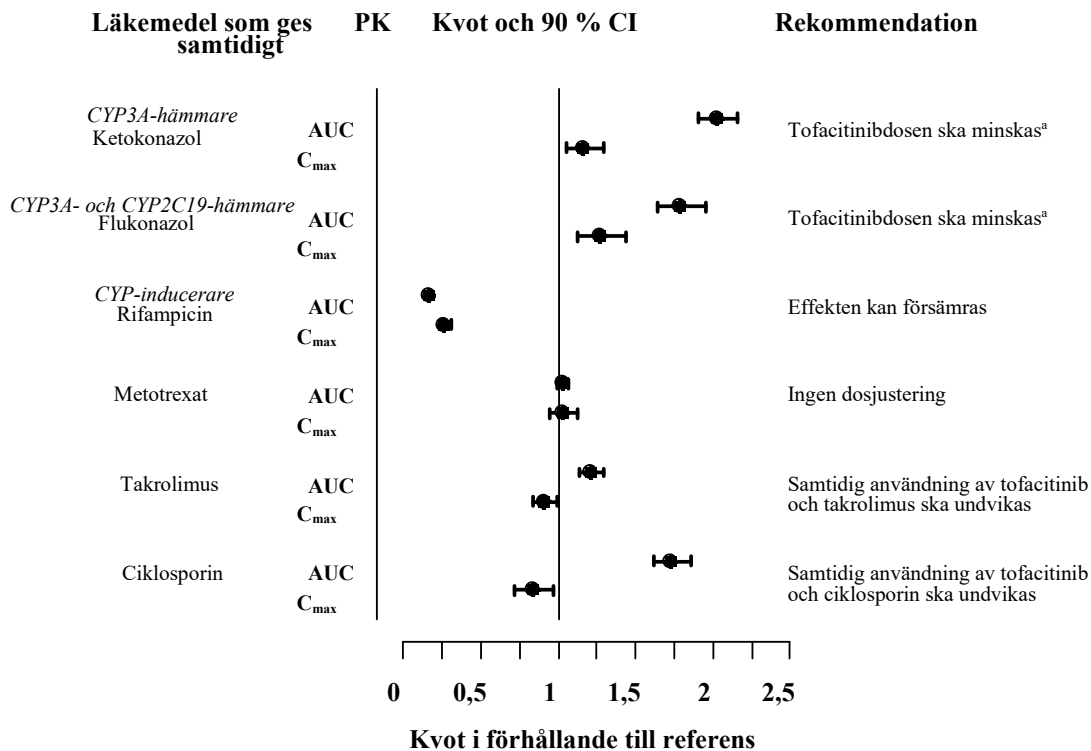
Möjlig inverkan av andra läkemedel på tofacitinib farmakokinetik (PK)

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

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

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

Figur 1. Andra läkemedels inverkan på tofacitinibs farmakokinetik



Obs! Referensgruppen fick enbart tofacitinib.

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

Möjlig inverkan av tofacitinib på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts för vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Fertila kvinnor/preventivmedel till kvinnor

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Reumatoid artrit

De vanligaste allvarliga biverkningarna var svåra infektioner (se avsnitt 4.4). I populationen för bedömning av långtidssäkerhet vid alla exponeringar var de vanligaste allvarliga infektionerna som rapporterades med tofacitinib pneumoni (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinvägsinfektion (0,4 %), cellulit (0,4 %), divertikulit (0,3 %) och blindtarmsinflammation (0,2 %). Bland opportunistiska infektioner rapporterades tuberkulos och andra mykobakteriella infektioner, cryptococcus, histoplasmos, esofageal kandidos, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirusinfektion, BK-virusinfektioner och listerios med tofacitinib. Vissa patienter fick spridd snarare än lokaliserad sjukdom. Andra allvarliga infektioner som inte rapporterats i kliniska studier kan också förekomma (t.ex. koccidioidomykos).

De oftast rapporterade biverkningarna under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebokontrollerade eller metotrexatkontrollerade kliniska studierna var huvudvärk (3,9 %), övre luftvägsinfektion (3,8 %), viral övre luftvägsinfektion (3,3 %), diarré (2,9 %), illamående (2,7 %) och hypertoni (2,2 %).

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebo- eller metotrexat-kontrollerade studierna var 3,8 % för patienter som tog tofacitinib. De infektioner som oftast ledde till behandlingsavbrott under de första 3 månaderna i kontrollerade kliniska studier var herpes zoster (0,19 %) och pneumoni (0,15 %).

Psoriasisartrit

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

Ankyloserande spondylit

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

Ulcerös kolit

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

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

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

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan har rapporterats i kliniska studier av patienter med RA, PsA, AS och UC och redovisas per organsystem och frekvenskategori, den senare definierad som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom respektive frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 8: Biverkningar

Organsystem	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Pneumoni Influensa Herpes zoster Urinvägsinfektion Sinuit Bronkit Nasofaryngit Faryngit	Tuberkulos Divertikulit Pyelonefrit Cellulit Herpes simplex Gastroenterit, virusorsakad Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Disseminerad TB Bakteriemi <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni Pneumokockpneumoni Bakteriell pneumoni Cytomegalovirusinfektion Bakteriell artrit	Tuberkulos i centrala nervsystemet Kryptokockmeningit Nekrotiserande fasciit Encefalit Stafylokockbakteriemi Infektion med <i>Mycobacterium avium</i> -komplex Atypisk mykobakterieinfektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Lungcancer Hudcancer av icke-melanomtyp	Lymfom		
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni Anemi	Leukopeni Neutropeni			
Immunsystemet					Överkänslighet* Angioödem* * Urtikaria*

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			
Psykiska störningar		Insomni			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesi			
Hjärtat		Hjärtinfarkt			
Blodkärl	Hypertoni	Venös tromboembolism**			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Dyspné Svullna bihålor			
Magtarmkanalen	Buksmärto r Kräkningar Diarré Illamående Gastrit Dyspepsi				
Lever och gallvägar		Hepatisk steatos Förhöjda leverenzym Förhöjda transaminaser Förhöjt gammaglutamyl transferas	Onormala leverfunktions- prover		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Erytem Klåda			
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Artralgi	Ledsvullnad Tendonit	Muskuloskeletal smärtor		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Pyrex Trötthet			
Undersökningar	Förhöjt kreatin- fosfokinas i blodet	Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodkolesterol Förhöjt LDL Viktökning			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Ligamentskada Muskelsträcknin g			

* Spontan rapporteringsdata

** Venös tromboembolism innefattar lungemboli, DVT och retinal ventrombos

Beskrivning av valda biverkningar

Venös tromboembolism

Reumatoid artrit

I en stor (N = 4 362), randomiserad säkerhetsstudie som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär (CV) riskfaktor, observerades en ökad och dosberoende incidens av VTE hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 5.1). Majoriteten av dessa händelser var allvarliga och några ledde till döden. Incidensen (95 % KI) av lungemboli med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare var 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) respektive 0,06 (0,01–0,17) patienter med händelser per 100 patientår. Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för lungemboli 2,93 (0,79; 10,83) och 8,26 (2,49; 27,43) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 10 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Hos patienter som behandlades med tofacitinib där lungemboli observerades hade majoriteten (97 %) riskfaktorer för VTE.

Ankyloserande spondylit

I de kombinerade randomiserade, kontrollerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna sågs inga VTE-händelser hos 420 patienter (233 studerade patientår) som fick tofacitinib i upp till 48 veckor.

Ulcerös kolit (UC)

I den pågående förlängningsstudien av UC har fall av lungemboli och DVT observerats hos patienter som använder tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och som har underliggande riskfaktor(er) för VTE.

Infektioner totalt

Reumatoid artrit

I kontrollerade kliniska fas 3-studier var infektionsfrekvensen under månad 0–3 hos patienter som fick tofacitinib som monoterapi i doserna 5 mg två gånger dagligen (totalt 616 patienter) och 10 mg två gånger dagligen (totalt 642 patienter) 16,2 % (100 patienter) respektive 17,9 % (115 patienter), jämfört med 18,9 % (23 patienter) i placebogruppen (totalt 122 patienter). I kontrollerade kliniska fas 3-studier där patienterna bakgrundsbehandlades med DMARD var infektionsfrekvensen under månad 0–3 hos patienter som fick tofacitinib i doserna 5 mg två gånger dagligen (totalt 973 patienter) och 10 mg två gånger dagligen (totalt 969 patienter) plus DMARD, 21,3 % (207 patienter) respektive 21,8 % (211 patienter), jämfört med 18,4 % (103 patienter) i placebo plus DMARD-gruppen (totalt 559 patienter).

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

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

Ankyloserande spondylit

I de kombinerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna var infektionsfrekvensen i gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (185 patienter) 27,6 % under den placebokontrollerade perioden på upp till 16 veckor, medan frekvensen i placebogruppen (187 patienter) var 23,0 %. I de kombinerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna var infektionsfrekvensen 35,1 % bland de 316 patienter som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i upp till 48 veckor.

Ulcerös kolit

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

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

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

Allvarliga infektioner

Reumatoid artrit

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

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

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en dosberoende ökning av allvarliga infektioner med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.4).

Incidensen (95 % KI) för allvarliga infektioner för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare var 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) respektive 2,44 (2,02; 2,92) patienter med händelser per 100 patientår. Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för allvarliga infektioner 1,17 (0,92; 1,50) och 1,48 (1,17; 1,87) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Ankyloserande spondylit

I de kombinerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna inträffade en allvarlig infektion (aseptisk meningit) bland de 316 patienter som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i upp till 48 veckor, vilket gav en frekvens på 0,43 patienter med händelser per 100 patientår.

Ulcerös kolit

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

Allvarliga infektioner hos äldre

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en ökning av allvarliga infektioner hos patienter som var 65 år eller äldre för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen jämfört med TNF-hämmare och tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4). Incidensen (95 % KI) för allvarliga infektioner hos patienter som var 65 år eller äldre var 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) och 3,73 (2,81; 4,85) patienter med händelser per 100 patientår för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare.

Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för allvarliga infektioner hos patienter som var 65 år eller äldre 1,08 (0,74; 1,58) och 1,55 (1,10; 2,19) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 10 mg två gånger dagligen.

Allvarliga infektioner i en icke-interventionell säkerhetsstudie efter läkemedlets godkännande

Data från en icke-interventionell säkerhetsstudie som genomförts efter läkemedlets godkännande och som utvärderade tofacitinib hos RA-patienter i ett register (US Corrona), visade att en numeriskt högre incidens av allvarlig infektion observerades för 11 mg depottablett administrerad en gång dagligen än för 5 mg filmdragerad tablett administrerad två gånger dagligen. Grovt räknade incidenser (95 % CI) (d.v.s. inte justerade för ålder eller kön) från tillgängliga data för varje formulering vid 12 månader efter behandlingsstart var 3,45 (1,93; 5,69) och 2,78 (1,74; 4,21) samt vid 36 månader 4,71 (3,08; 6,91) och 2,79 (2,01; 3,77) patienter med händelser per 100 patientår för gruppen med 11 mg depottablett en gång dagligen respektive gruppen med 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen. Den ojusterade riskkvoten var 1,30 (95 % CI: 0,67; 2,50) vid 12 månader och 1,93 (95 % CI: 1,15; 3,24) vid 36 månader för dosen 11 mg depottablett en gång dagligen jämfört med dosen 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen. Data baseras på ett litet antal patienter med händelser observerade med relativt breda konfidensintervall och begränsad uppföljningstid.

Virusreakivering

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en ökning av herpes zoster-händelser hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med dem som behandlades med TNF-hämmare. Incidensen (95 % KI) för herpes zoster för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare var 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) respektive 1,18 (0,90; 1,52) patienter med händelser per 100 patientår.

Laboratorietester

Lymfocyter

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

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

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

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

Neutrofiler

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

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

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

Trombocyter

Patienterna i de kontrollerade kliniska fas 3-studierna (RA, PsA, AS och UC) var tvungna att ha ett trombocytantal $\geq 100\ 000$ celler/ mm^3 för att kunna delta i studien. Följaktligen finns det inte någon information tillgänglig för patienter med ett trombocytantal $< 100\ 000$ celler/ mm^3 före behandlingsstart med tofacitinib.

Leverenzymtester

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

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

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

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

I förlängningsstudier, som monoterapi vid RA, sågs förhöjda ALAT-värden som översteg $3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % och 1,4 % av patienterna som fick tofacitinib 5 mg respektive 10 mg två gånger dagligen. ASAT-

höjningar som översteg 3 x ULN observerades hos <1,0 % för både tofacitinib 5 mg och 10 mg två gånger dagligen.

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor, observerades ALAT-ökningar större än eller lika med 3 x ULN hos 6,01 %, 6,54 % och 3,77 % av de patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. ASAT-ökningar större än eller lika med 3 x ULN observerades hos 3,21 %, 4,57 % och 2,38 % av de patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare.

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

Lipider

Förhöjda lipidvärden (totalt kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider) analyserades först 1 månad efter initiering av tofacitinib i de kontrollerade dubbelblinda kliniska studierna vid RA. Vid denna tidpunkt kunde ökning observeras som därefter höll sig stabila.

Förändring av lipidvärdena från baslinjen och fram till studiens slut (6–24 månader) i de kontrollerade kliniska studierna vid RA sammanfattas nedan:

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

När tofacitinib satts ut återgick lipidvärdena till baslinjevärdena.

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

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

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

Nedan sammanfattas förändringarna avseende lipidparametrar från baslinjen till 24 månader i en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor:

- Genomsnittligt LDL-kolesterol ökade med 13,80 %, 17,04 % och 5,50 % vid månad 12 hos patienterna som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. Månad 24 var ökningen 12,71 %, 18,14 % respektive 3,64 %.
- Genomsnittligt HDL-kolesterol ökade med 11,71 %, 13,63 % och 2,82 % vid månad 12 hos de patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. Månad 24 var ökningen 11,58 %, 13,54 % respektive 1,42 %.

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

Hjärtinfarkt

Reumatoid artrit

I en stor (N=4 362) randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, var incidensen (95 % KI) för hjärtinfarkt utan dödlig utgång för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) respektive 0,16 (0,07; 0,31) patienter med händelser per 100 patientår. Få dödliga hjärtinfarkter rapporterades med liknande frekvens hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.4 och 5.1). Studien krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år.

Maligniteter exklusive NMSC

Reumatoid artrit

I en stor (N=4 362) randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, var incidensen (95 % KI) för lungcancer för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) respektive 0,13 (0,05; 0,26) patienter med händelser per 100 patientår (se avsnitt 4.4 och 5.1). Studien krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år.

Incidensen (95 % KI) för lymfom för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare var 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) respektive 0,02 (0,00; 0,10) patienter med händelser per 100 patientår (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrik population

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil PsA

Biverkningarna hos JIA-patienter i det kliniska utvecklingsprogrammet överensstämde i typ och frekvens med de som sågs hos vuxna RA-patienter, med undantag för vissa infektioner (influensa, faryngit, sinuit, virusinfektion) och gastrointestinala eller allmänna symtom (buksmärta, illamående, kräkningar, pyrexia, huvudvärk, hosta), vilka var vanligare i den pediatrika JIA-populationen. MTX var det vanligaste samtidigt använda csDMARD (av de 157 patienter som stod på csDMARD vid dag 1 tog 156 MTX). Data om tofacitinibs säkerhetsprofil vid samtidig användning av andra csDMARD är otillräckliga.

Infektioner

I den dubbelblinda delen av den pivotala fas 3-prövningen (studie JIA-I) var infektion den vanligast rapporterade biverkningen (44,3 %). Infektionerna var i allmänhet av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

I den sammanslagna säkerhetspopulationen hade 7 patienter allvarliga infektioner under behandling med tofacitinib inom rapporteringsperioden (upp till 28 dagar efter den sista dosen av studieläkemedlet), vilket motsvarar en incidens på 1,92 patienter med händelser per 100 patientår: pneumoni, epiduralt empyem (med sinuit och subperiosteal abscess), pilonidalcysta, blindtarmsinflammation, pyelonefrit orsakad av escherichia, abscess i arm eller ben samt urinvägsinfektion.

I den sammanslagna säkerhetspopulationen hade 3 patienter icke-allvarliga herpes zoster-händelser inom rapporteringsintervallet, vilket motsvarar en incidens på 0,82 patienter med händelser per 100 patientår. En (1) ytterligare patient hade en händelse med allvarlig herpes zoster utanför rapporteringsintervallet.

Hepatiska händelser

Patienter i den pivotala JIA-studien var tvungna att ha ASAT och ALAT-värden lägre än 1,5 gånger den övre normalgränsen (ULN) för att kunna delta i studien. I den sammanslagna säkerhetspopulationen fanns 2 patienter med förhöjda ALAT-värden ≥ 3 gånger ULN vid två besök i följd. Ingen av händelserna uppfyllde kriterier enligt Hys lag. Båda patienter stod på bakgrundsbehandling med MTX och i samtliga fall upphörde händelsen efter utsättning av MTX och permanent utsättning av tofacitinib.

Laboratorietester

Förändringar i laboratorietester hos JIA-patienter i det kliniska utvecklingsprogrammet överensstämde med de som sågs hos vuxna RA-patienter. Patienter i den pivotala JIA-studien var tvungna att ha ett trombocytantal $\geq 100 \times 10^9/l$ för att kunna delta i studien. Följaktligen finns det inte någon information tillgänglig för JIA-patienter med ett trombocytantal $< 100 \times 10^9/l$ före behandlingsstart med tofacitinib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

Studier av vaccin

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Effekt och säkerhet för tofacitinib filmdragerade tabletter bedömdes i 6 randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade multicenterstudier på patienter över 18 års ålder med diagnostiserad aktiv RA enligt kriterierna från American College of Rheumatology (ACR). I tabell 9 redovisas studiedesign och populationskaraktistika.

Tabell 9: Kliniska studier i fas 3 av tofacitinib 5 mg och 10 mg två gånger dagligen till patienter med RA

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

^{a.} ≤ 3 veckodoser (MTX-naiva).

^{b.} Läkemedel mot malaria tilläts.

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

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

Klinisk respons

ACR-respons

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

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

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

Tabell 10: Andelen (%) patienter med ACR-respons

ORAL Solo: Otillräcklig respons på DMARD				
Effekt-mått	Tid	Placebo N=122	Tofacitinib 5 mg två gångar dagligen monoterapi N=241	Tofacitinib 10 mg två gångar dagligen monoterapi N=243
ACR20	Månad 3	26	60***	65***
	Månad 6	NA	69	71
ACR50	Månad 3	12	31***	37***
	Månad 6	NA	42	47
ACR70	Månad 3	6	15*	20***
	Månad 6	NA	22	29
ORAL Sync: Otillräcklig respons på DMARD				
Effekt-mått	Tid	Placebo + DMARD N=158	Tofacitinib 5 mg två gångar dagligen + DMARD N=312	Tofacitinib 10 mg två gångar dagligen + DMARD N=315
ACR20	Månad 3	27	56***	63***

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

ORAL Start: MTX-naiva				
Effekt-mått	Tid	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg två gångar dagligen monoterapi N=370	Tofacitinib 10 mg två gångar dagligen monoterapi N=394
ACR20	Månad 3	52	69***	77***
	Månad 6	51	71***	75***
	Månad 12	51	67**	71***
	Månad 24	42	63***	64***
ACR50	Månad 3	20	40***	49***
	Månad 6	27	46***	56***
	Månad 12	33	49**	55***
	Månad 24	28	48***	49***
ACR70	Månad 3	5	20***	26***
	Månad 6	12	25***	37***
	Månad 12	15	28**	38***
	Månad 24	15	34***	37***
Oral Strategy: Otilräcklig respons på MTX				
Effekt-mått	Tid	Tofacitinib 5 mg två gångar dagligen N=384	Tofacitinib 5 mg två gångar dagligen + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Månad 3	62,50	70,48†	69,17
	Månad 6	62,84	73,14†	70,98
	Månad 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Månad 3	31,51	40,96†	37,31
	Månad 6	38,28	46,01†	43,78
	Månad 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Månad 3	13,54	19,41†	14,51
	Månad 6	18,23	25,00†	20,73
	Månad 12	21,09	28,99†	25,91

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

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

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

DAS28-4(ESR)-respons

Patienter i fas 3-studierna hade en genomsnittlig poäng för sjukdomsaktivitet (DAS28-4[ESR]) på 6,1–6,7 vid baslinjen. Signifikanta minskningar av DAS28-4(ESR) från baslinjen (genomsnittlig förbättring) på 1,8–2,0 och 1,9–2,2 observerades hos patienterna som behandlades med doser om 5 mg respektive 10 mg två gånger dagligen, jämfört med hos placebobehandlade patienter (0,7–1,1) månad 3. Andelen patienter som uppnådde klinisk remission enligt DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) i ORAL Step, ORAL Sync och ORAL Standard visas i tabell 11.

Tabell 11: Antal (%) försökspersoner som uppnådde remission enligt DAS28-4(ESR) < 2,6 vid månad 3 och 6

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

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

Radiografisk respons

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

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

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

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

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

Tabell 12: Radiografiska förändringar månad 6 och 12

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

^a SD = standardavvikelse

^b Skillnaden mellan minsta kvadratmedelvärdena för tofacitinib minus placebo (95 % CI = 95 % konfidensintervall)

^c Data för månad 6 och månad 12 är genomsnittlig förändring från baslinjen

^d Skillnaden mellan minsta kvadratmedelvärdena för tofacitinib minus MTX (95 % CI = 95 % konfidensintervall)

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterat resultat

Tofacitinib, använt enbart eller i kombination med metotrexat, har gett förbättrad fysisk funktion mätt enligt HAQ-DI. Patienter som fick tofacitinib 5 eller 10 mg två gånger dagligen uppvisade månad 3 (studierna ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard och ORAL Step) och månad 6 (studierna ORAL Sync och ORAL Standard) signifikant större förbättring från baslinjen av sin fysiska funktion jämfört med placebo. Patienter som behandlades med tofacitinib 5 eller 10 mg två gånger dagligen uppvisade redan vecka 2 signifikant större förbättring av sin fysiska funktion jämfört med placebo i studierna ORAL Solo och ORAL Sync. Förändringarna av HAQ-DI från baslinjen i studierna ORAL Standard, ORAL Step och ORAL Sync visas i tabell 13.

Tabell 13: Genomsnittlig förändring av HAQ-DI från baslinjen månad 3

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

N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

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

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

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

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

Den kliniska responsens varaktighet

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

En randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor, samt fullföljda, öppna studier för långtidsuppföljning upp till 8 år, visar att effekten av behandling med tofacitinib kvarstår i upp till 5 år.

Långsiktigt kontrollerade säkerhetsdata

Studien ORAL Surveillance (A3921133) var en stor (N=4 362), randomiserad, aktivt kontrollerad studie för att övervaka säkerheten efter marknadsintroduktionen hos patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor (kardiovaskulära riskfaktorer definieras som: aktiv rökare, hypertoni, diabetes mellitus, familjeanamnes på prematur kranskärlssjukdom, anamnes på kranskärlssjukdom som inkluderar anamnes på revaskulariseringsingrepp, koronar bypassoperation, hjärtinfarkt, hjärtstillestånd, instabil angina, akut koronart syndrom samt förekomst av extraartikulär sjukdom associerad med reumatoid artrit, t.ex. knutor, Sjögrens syndrom, anemi vid kronisk sjukdom, lungmanifestationer). Majoriteten (mer än 90 %) av patienterna i tofacitinibgruppen som var nuvarande eller tidigare rökare hade rökt mer än 10 år med en mediantid på 35,0 respektive 39,0 år. Patienterna skulle stå på en stabil dos metotrexat vid inträdet i studien. Dosjustering var tillåten under studien.

Patienterna randomiserades öppet till tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller en TNF-hämmare (TNF-hämmaren var antingen etanercept 50 mg en gång i veckan eller adalimumab 40 mg varannan vecka) i förhållandet 1:1:1. De co-primära effektmåten var bedömda maligniteter (exklusive icke-melanom hudcancer, NMSC) och bedömda större, oönskade kardiovaskulära

händelser (MACE); kumulativ incidens och statistisk bedömning av effektmått var blindade. Studien var en händelsestyrd studie som också krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen stoppades och patienterna fick gå över till 5 mg två gånger dagligen på grund av en dosberoende signal för venös tromboembolism (VTE). För patienter i behandlingsarmen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen analyserades de data som samlades in före och efter dosbytet i deras ursprungliga randomiserade behandlingsgrupp.

Studien uppfyllde inte kriteriet för likvärdighet (non-inferiority) avseende den primära jämförelsen av de kombinerade tofacitinibdosererna med TNF-hämmare eftersom den övre gränsen för det 95-procentiga KI för riskkvot (HR) överskred det i förväg specificerade kriteriet för likvärdighet på 1,8 för bedömda MACE och bedömda maligniteter exklusive NMSC.

Resultaten för bedömda MACE, bedömda maligniteter exklusive NMSC och andra utvalda händelser anges nedan.

MACE (inklusive hjärtinfarkt) och venös tromboembolism (VTE)

En ökning av hjärtinfarkt utan dödlig utgång sågs hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. En dosberoende ökning av VTE-händelser observerades hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 14: Incidens och riskkvot för MACE, hjärtinfarkt och venös tromboembolism

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^a	Kombinerad tofacitinib^b	TNF-hämmare (TNFi)
MACE^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Dödlig hjärtinfarkt^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	0,00 (0,00; oändlig mängd)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Hjärtinfarkt utan dödlig utgång^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE^d				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT^d				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen till följd av en studiemodifiering.

^b Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

^c Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 60 dagar efter behandlingsavbrott.

^d Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

Förkortningar: MACE = allvarliga kardiovaskulära händelser; VTE = venös tromboembolism; PE = lungemboli; DVT = djup ventrombos; TNF = tumörnekrosfaktor; IR = incidens (incidence rate); HR = riskkvot (hazard ratio) och KI = konfidensintervall.

Följande prediktiva faktorer för utveckling av hjärtinfarkt (med och utan dödlig utgång) identifierades med hjälp av en multivariat Cox-modell med bakåtselektion: ålder ≥ 65 år, man, nuvarande eller tidigare rökare, patienter som har diabetes och anamnes på kranskärlssjukdom (som inkluderar hjärtinfarkt, kranskärlssjukdom, stabil angina pectoris eller kranskärlsinsrepp) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Maligniteter

En ökning av maligniteter exklusive NMSC, särskilt lungcancer och lymfom, samt en ökning av NMSC sågs hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Tabell 15: Incidens och riskkvot för maligniteter^a

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^b	Kombinerad tofacitinib^c	TNF-hämmare (TNFi)
Maligniteter exklusive NMSC				
IR (95 % KI) per 100 patientår	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Lungcancer				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymfom				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a För maligniteter exklusive NMSC, lungcancer och lymfom, baserat på händelser som inträffade under behandling eller efter behandlingsavbrott fram till studiens slut. För NMSC baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

^b I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen som resultat av en studiemodifiering.

^c Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

Förkortningar: NMSC = icke-melanom hudcancer; TNF = tumörnekrosfaktor; IR = incidens (incidence rate); HR = riskkvot (hazard ratio) och KI = konfidensintervall.

Följande prediktiva faktorer för utveckling av maligniteter exklusive NMSC identifierades med hjälp av en multivariat Cox-modell med bakåtselektion: ålder ≥ 65 år och nuvarande eller tidigare rökare (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Mortalitet

Ökad mortalitet observerades hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. Mortalitet berodde främst på kardiovaskulära händelser, infektioner och maligniteter.

Tabell 16: Incidens och riskkvot för mortalitet^a

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ^b	Kombinerad tofacitinib ^c	TNF-hämmare (TNFi)
Mortalitet (oavsett orsak)				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Dödliga infektioner				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Dödliga CV-händelser				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Dödliga maligniteter				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; oändlig mängd)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

^b I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen som resultat av en studiemodifiering.

^c Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

Förkortningar: TNF = tumörnekrosfaktor, IR = incidens (incidence rate), HR = riskkvot (hazard ratio), KI = konfidensintervall, CV = kardiovaskulära.

Psoriasisartrit

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

I studie PsA-I (OPAL BROADEN) utvärderades 422 patienter som tidigare haft otillräckligt behandlingssvar (på grund av dålig effekt eller intolerans) på ett csDMARD (MTX för 92,7 % av patienterna); 32,7 % av patienterna i denna studie hade tidigare fått otillräckligt behandlingssvar på >1 csDMARD eller 1 csDMARD och ett målinriktat syntetiskt DMARD (tsDMARD). I OPAL BROADEN tilläts inte tidigare behandling med TNF-hämmare. Kombinationsbehandling med ett csDMARD var krav för samtliga patienter; 83,9 % av patienterna fick MTX samtidigt, 9,5% av patienterna fick sulfasalazin samtidigt och 5,7% av patienterna fick leflunomid samtidigt. Mediandurationen för PsA var 3,8 år. Vid baslinjen hade 79,9 % av patienterna entesit och 56,2 % hade daktylit. Patienterna som randomiserades till tofacitinib fick 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i 12 månader. Patienterna som randomiserades till placebo övergick (blindat) vid månad 3 till antingen tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och fick behandling till månad 12. Patienterna som randomiserades till adalimumab (aktiv kontrollarm) fick 40 mg subkutant varannan vecka i 12 månader.

I studie PsA-II (OPAL BEYOND) utvärderades 394 patienter som hade avbrutit behandling med en TNF-hämmare på grund av dålig effekt eller intolerans; 36,0 % hade tidigare fått otillräckligt behandlingssvar på > 1 biologiskt DMARD. Kombinationsbehandling med ett csDMARD var krav för samtliga patienter; 71,6 % av patienterna fick MTX samtidigt, 15,7% av patienterna fick sulfasalazin samtidigt och 8,6 % av patienterna fick leflunomid samtidigt. Mediandurationen för PsA var 7,5 år. Vid baslinjen hade 80,7 % av patienterna entesit och 49,2 % hade daktylit. Patienterna som randomiserades till tofacitinib fick 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i 6 månader. Patienterna som randomiserades till placebo övergick (blindat) vid månad 3 till antingen tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och fick behandling till månad 6.

Tecken och symtom

Behandling med tofacitinib resulterade i signifikanta förbättringar av vissa tecken och symtom på PsA, bedömt med hjälp av kriterier för ACR20-respons, vid jämförelse med placebo månad 3. Effekresultaten för viktiga effektmått som bedömdes redovisas i tabell 17.

Tabell 17: Andelen (%) PsA-patienter som uppnådde klinisk respons samt genomsnittlig förändring från baslinjen i OPAL BROADEN- och OPAL BEYOND-studierna

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

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

Förkortningar: BSA = kroppsytta; ΔLEI = förändring från baslinjen enligt Leeds Enthesitis Index; ΔDSS = förändring från baslinjen enligt Dactylitis Severity Score; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology, förbättring med ≥ 20 %, 50 %, 70 %; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; N = antal randomiserade och behandlade patienter; NA = Ej tillämpligt eftersom data för placebobehandling saknas efter månad 3 på grund av att placebo byttes ut mot tofacitinib 5 mg två gånger

	Konventionellt syntetiskt DMARD Otillräcklig respons^a (TNFi-naiva)		TNFi Otillräcklig respons^b		
	OPAL BROADEN		OPAL BEYOND^c		
Behandl.- grupp	Placebo	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.

dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen; s.c. q2W = subkutant en gång varannan vecka; TNFi = tumörnekrosfaktorhämmare; PASI = Psoriasis Area and Severity index; PASI75 = ≥ 75 % förbättring i PASI.

^aOtillräcklig respons på minst ett csDMARD på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

^bOtillräcklig respons på minst en TNFi på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

^cOPAL BEYOND pågick i 6 månader.

^dUppnådd statistisk signifikans globalt vid $p \leq 0,05$ enligt den fördefinierade testproceduren med ”step-down”.

^eUppnådd statistisk signifikans inom ACR-gruppen (ACR50 och ACR70) vid $p \leq 0,05$ enligt den fördefinierade testproceduren med ”step-down”.

^fFör patienter med poäng > 0 vid baslinjen.

^gFör patienter med BSA ≥ 3 % och PASI > 0 vid baslinjen.

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

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

Radiografisk respons

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

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Förbättring av den fysiska funktionen uppmättes med HAQ-DI. Patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag hade en större förbättring ($p \leq 0,05$) från baslinjen av den fysiska funktionen jämfört med placebo vid månad 3 (se tabell 18).

Tabell 18: Förändring av HAQ-DI från baslinjen i PsA-studierna OPAL BROADEN och OPAL BEYOND

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

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

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

^aOtillräcklig respons på minst ett konventionellt syntetiskt DMARD (csDMARD) på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

^bOtillräcklig respons på minst en TNF-hämmare (TNFi) på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

^cUppnådd statistisk signifikans totalt vid $p \leq 0,05$ enligt den fördefinierade testproceduren med ”step-down”.

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

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

Patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 ggr/dag hade en större förbättring av artritvärde från baslinjen (uppmätt på visuell analog skala från 0 till 100) vid vecka 2 (första bedömningen efter baslinjen) till och med månad 3 jämfört med placebo i OPAL BROADEN- och OPAL BEYOND-studierna (nominellt $p \leq 0,05$).

Ankyloserande spondylit

Det kliniska utvecklingsprogrammet för tofacitinib med ändamålet att utvärdera effekt och säkerhet inkluderade en placebokontrollerad bekräftande studie (AS-I-studien). AS-I-studien var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad 48-veckors klinisk studie med 269 vuxna patienter som hade ett otillräckligt behandlingssvar med minst två NSAID-preparat (otillräckligt kliniskt svar eller intolerans). Patienterna randomiserades och behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller placebo under 16 veckors blindad behandling. Därefter övergick samtliga till tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i ytterligare 32 veckor. Patienterna hade en aktiv sjukdom enligt både Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) och resultat avseende ryggsmärta (BASDAI fråga 2) större än eller lika med 4, trots behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), kortikosteroid eller DMARD.

Cirka 7 % och 21 % av patienterna behandlades samtidigt med metotrexat respektive sulfasalazin från studiestart till vecka 16. Patienterna hade möjlighet att få en stabil låg dos av orala kortikosteroider (vilket 8,6 % fick) och/eller NSAID (vilket 81,8 % fick) från studiestart till vecka 48. Tjugotvå procent av

patienterna hade otillräckligt behandlingssvar på en eller två TNF-hämmare. Det primära effektmåttet var att utvärdera andelen patienter som uppnått ett ASAS20-svar vecka 16.

Klinisk respons

Patienterna som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen hade vecka 16 uppnått större förbättringar av ASAS20- och ASAS40-svaren jämfört med placebo (tabell 19). Svaren bibehölls från vecka 16 till vecka 48 hos patienterna som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Tabell 19: ASAS20- och ASAS40-svar vecka 16, AS-I-studien

	Placebo (N = 136)	Tofacitinib 5 mg två gångar dagligen (N = 133)	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
ASAS20-svar*, %	29	56	27 (16; 38)**
ASAS40-svar*, %	13	41	28 (18; 38)**

* Kontrollerat för typ I-fel.

** $p < 0,0001$.

Effekten av tofacitinib visades hos bDMARD-naiva patienter och patienter med otillräckligt svar på TNF-hämmare (IR)/bDMARD-erfarna (icke-IR) patienter (tabell 20).

Tabell 20: ASAS20- och ASAS40-svar (%) utifrån behandlingshistorik vecka 16, AS-I-studien

Tidigare behandlingshistori k	Effektmått avseende effekt					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitini b 5 mg två gångar dagligen N	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)	Placebo N	Tofacitini b 5 mg två gångar dagligen N	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
bDMARD-naiva	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
TNFi-IR eller användning av bDMARD (icke- IR)	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

ASAS20 = förbättring jämfört med utgångsvärdet $\geq 20\%$ och ≥ 1 enhets ökning på minst tre områden på en skala från 0 till 10 samt ingen försämring på $\geq 20\%$ och ≥ 1 enhet på resterande område; ASAS40 = förbättring jämfört med utgångsvärdet $\geq 40\%$ och ≥ 2 enheter på minst tre områden på en skala från 0 till 10 samt ingen försämring alls på resterande område; bDMARD = biologiskt sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel; KI = konfidensintervall; icke-IR = icke otillräckligt svar; TNFi-IR = otillräckligt svar på tumörnekrosfaktorhämmare.

Förbättringen av komponenterna i ASAS-svaret och andra mått på sjukdomsaktivitet var större för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen jämfört med placebo vecka 16, se tabell 21. Förbättringen bibehölls från vecka 16 till vecka 48 hos patienterna som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Tabell 21: ASAS-komponenter och andra mått på sjukdomsaktivitet vecka 16, AS-I-studien

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N = 133)		Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	
ASAS-komponenter					

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N = 133)		Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	
– Patientens helhetsbedömning av sjukdoms- aktiviteten (0– 10) ^{a,*}	7,0	–0,9	6,9	–2,5	–1,6 (–2,07; –1,05)**
– Total rygggradsmärta (0–10) ^{a,*}	6,9	–1,0	6,9	–2,6	–1,6 (–2,10; –1,14)**
– BASFI (0–10) ^{b,*}	5,9	–0,8	5,8	–2,0	–1,2 (–1,66; –0,80)**
– Inflammation (0–10) ^{c,*}	6,8	–1,0	6,6	–2,7	–1,7 (–2,18; –1,25)**
BASDAI-poäng ^d	6,5	–1,1	6,4	–2,6	–1,4 (–1,88; –1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	–0,1	4,5	–0,6	–0,5 (–0,67; –0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	–0,1	1,6	–1,1	–1,0 (–1,20; –0,72)**
ASDASCrp ^{g,*}	3,9	–0,4	3,8	–1,4	–1,0 (–1,16; –0,79)**

* Kontrollerat för typ I-fel.

** p < 0,0001.

^a Mätt på en numerisk skattningsskala där 0 = inte aktiv eller ingen smärta och 10 = mycket aktiv eller mycket svår smärta.

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index mätt på en numerisk skattningsskala där 0 = lätt och 10 = omöjligt.

^c Inflammation är medelvärdet av två patientrapporteringar av självuppskattad stelhet enligt BASDAI.

^d Totalpoäng i Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

^e Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

^f Högekänsligt CRP.

^g Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score med CRP.

LSM = minsta kvadrat-medelvärde.

Andra hälsorelaterade resultat

Patienter som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen hade vecka 16 uppnått större förbättringar från utgångsvärdet avseende ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) (–4,0 jämfört med –2,0) samt av totalpoängen i FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) (6,5 jämfört med 3,1) jämfört med de placebobehandlade patienterna (p < 0,001). Patienterna som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen hade vecka 16 genomgående uppnått större förbättringar från utgångsvärdet avseende PCS-delen (Physical Component Summary) av SF-36v2 (version 2 av Short Form Health Survey) jämfört med de placebobehandlade patienterna.

Ulcerös kolit

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

I tabell 22 finns ytterligare information om studiedesign och populationskaraktistika.

Tabell 22: Kliniska fas 3-studier av tofacitinib 5 mg och 10 mg två gånger dagligen till patienter med UC

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

Förkortningar: TNFi=tumörnekrosfaktorhämmare; UC=ulcerös kolit.

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

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

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

En signifikant större andel av patienterna som behandlades med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen uppnådde remission, förbättrat slemhinneutseende, samt klinisk respons vecka 8, jämfört med placebo i båda studierna, se tabell 23.

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

Tabell 23: Andelen patienter som uppnådde effektmåtten vecka 8 (i studierna OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2)

Effektmått	OCTAVE Induction 1			
	Resultat central endoskopi		Resultat lokal endoskopi	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.	Placebo	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remission ^a	8,2 %	18,5 % [†]	11,5 %	24,8 % [‡]
Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
Normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Klinisk respons ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
Effektmått	OCTAVE Induction 2			
	Resultat central endoskopi		Resultat lokal endoskopi	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.	Placebo	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl.

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N=antal patienter i analysgruppen.

- Primärt effektmått: Remission definierades som klinisk remission (Mayo-poäng ≤ 2 där ingen enskild delpoäng var >1) samt delpoäng 0 för rektal blödning.
- Sekundärt huvudeffektmått: Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0 (normal, eller inaktiv sjukdom) eller 1 (erytem, minskad kärleteckning).
- Normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0.
- Klinisk respons definierades som en minskning av Mayo-poäng från baslinjen på ≥ 3 poäng och ≥ 30 %, med åtföljande minskning av delpoäng för rektal blödning på ≥ 1 poäng eller absolut delpoäng för rektal blödning på 0 eller 1.

I båda undergrupperna av patienter med eller utan tidigare svikt på TNF-hämmare, uppnådde en större andel av dem som behandlades med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen remission och förbättrat slemhinneutseende vecka 8 vid jämförelse med placebo. Denna behandlingsskillnad var konsekvent mellan de båda undergrupperna (tabell 24).

Tabell 24. Andelen patienter som uppnått primärt effektmått och sekundära huvudeffektmått vecka 8 indelat efter undergrupper som fått TNF-hämmare (studierna OCTAVE Induction 1 och OCTAVE Induction 2, resultat vid central endoskopi)

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

TNF=tumörnekrosfaktor; N=antal patienter i analysgruppen.

- ^a Remission definierades som klinisk remission (Mayo-poäng ≤ 2 där ingen enskild delpoäng var >1) och delpoäng 0 för rektal blödning.
- ^b Innefattade TNF-hämmarnaiva patienter
- ^c Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0 (normal, eller inaktiv sjukdom) eller 1 (erytem, minskad kärlteckning).

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

Studie av underhållsbehandling (OCTAVE Sustain)

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

Primärt effektmått i OCTAVE Sustain var andelen patienter i remission vecka 52. De två sekundära effektmåtten var andelen patienter med förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi vecka 52 samt andelen

patienter som fortfarande var i remission utan kortikosteroidanvändning såväl vecka 24 som vecka 52 av de patienter som var i remission vid baslinjen av OCTAVE Sustain.

En signifikant större andel av patienterna i både gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och gruppen som fick tofacitinib 10 mg två gånger dagligen uppnådde följande effektmått vecka 52 vid jämförelse med placebo: remission, förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi, normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi, bibehållen klinisk respons, remission hos patienter som var i remission vid baslinjen, samt fortsatt kortikosteroidfri remission såväl vecka 24 som vecka 52 hos patienter som var i remission vid baslinjen, se tabell 25.

Tabell 25: Andelen patienter som uppnått effektmåten vecka 52 (OCTAVE Sustain)

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

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

N=antal patienter i analysgruppen.

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

^g N=101 för placebo, N=101 för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, N=87 för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen.

I båda undergrupperna av patienter med eller utan tidigare svikt på TNF-hämmare, uppnådde en större andel av dem som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen följande effektmått vecka 52: remission, förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi, eller fortsatt kortikosteroidfri remission såväl vecka 24 som vecka 52 hos patienter som var i remission vid baslinjen (tabell 26). Denna behandlingsskillnad gentemot placebo var densamma för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i undergruppen patienter utan tidigare svikt på TNF-hämmare. I undergruppen patienter med tidigare svikt på TNF-hämmare var den observerade skillnaden gentemot placebo numeriskt större för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen än för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, med 9,7 jämfört med 16,7 procentenheter för primärt effektmått och sekundära huvudeffektmått.

Tabell 26: Andelen patienter som uppnått primärt effektmått och sekundära huvudeffektmått vecka 52 indelat per TNF-hämmargrupp (OCTAVE Sustain, resultat vid central endoskopi)

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

TNF=tumörnekrosfaktor; N=antal patienter i analysgruppen.

^a Remission definierades som klinisk remission (Mayo-poäng ≤ 2 där ingen enskild delpoäng var >1) och delpoäng 0 för rektal blödning.

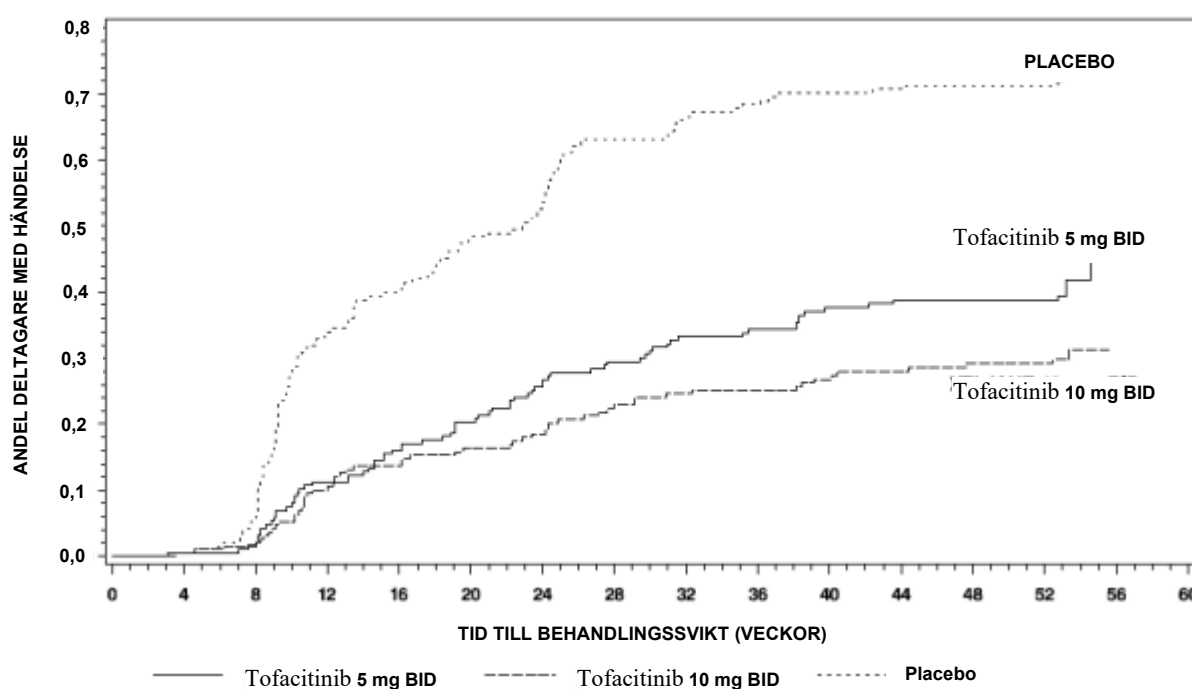
^b Innefattade TNF-hämmarnaiva patienter

^c Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi definierades som Mayo-delpoäng för endoskopi på 0 (normal, eller inaktiv sjukdom) eller 1 (erytem, minskad kärlteckning).

^d Fortsatt kortikosteroidfri remission definierades som patient i remission utan användning av kortikosteroider i minst 4 veckor före besöket såväl vecka 24 som vecka 52.

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

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



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

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

BID = två gånger dagligen

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

Resultat relaterade till hälsa och livskvalitet

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

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

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

Öppen förlängningsstudie (OCTAVE Open)

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

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

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

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

Pediatrik population

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

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil PsA

Fas 3-programmet med tofacitinib mot JIA bestod av en nu slutförd fas 3-studie (JIA-I-studien [A3921104]) och en pågående förlängningsstudie av långtidsbehandling (LTE) (A3921145). I dessa studier ingick följande JIA-undergrupper: patienter med antingen RF-positiv eller RF-negativ polyartrit, utvidgad oligoartrit, systemisk JIA med aktiv artrit och utan pågående systemiska symtom (benämnda pJIA-datamängder) samt två separata undergrupper av patienter med juvenil PsA och entesit-relaterad artrit (ERA). Effektpopulationen för pJIA inkluderar dock endast undergrupper med antingen RF-positiv eller RF-negativ polyartrit eller utvidgad oligoartrit. Ofullständiga resultat har setts i undergruppen av patienter med systemisk JIA med aktiv artrit och utan pågående systemiska symtom. Patienter med juvenil PsA är inkluderade som en separat effektundergrupp. ERA-patienter är inte inkluderade i effektanalysen.

Alla patienter som kunde delta i JIA-I-studien fick obindat tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen eller en viktbaserad motsvarighet som tofacitinib oral lösning två gånger dagligen i 18 veckor (run-in-fas). Patienter som uppnådde minst ett JIA ACR30-svar i slutet av den öppna fasen randomiserades (1:1) till att få antingen aktivt tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter eller tofacitinib oral lösning, eller placebo i den 26 veckor långa dubbelblinda placebokontrollerade fasen. Patienter som inte uppnådde ett JIA ACR30-svar i slutet av den öppna run-in-fasen eller som fick ett enstaka sjukdomsskov vid någon tidpunkt fick avbryta sitt deltagande i studien. Totalt 225 patienter inkluderades i den öppna run-in-fasen. Av dessa var 173 (76,9 %) berättigade till randomisering till den dubbelblinda fasen för att få antingen aktivt tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter eller tofacitinib oral lösning som viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen (n=88) eller placebo (n=85). Det var 58 (65,9 %) patienter som ingick i tofacitinibgruppen och 58 (68,2 %) patienter som ingick i placebogrupper som tog MTX under den dubbelblinda fasen, vilket var tillåtet men inte ett krav enligt protokollet.

133 patienter med pJIA [RF-positiv eller RF-negativ polyartrit och utvidgad oligoartrit] och 15 patienter med juvenil PsA randomiserades till studiens dubbelblindade fas och inkluderades i effektanalysen som presenteras nedan.

Tecken och symtom

En betydligt mindre andel av patienter med pJIA i studien JIA-I som behandlats med tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen eller viktbaserad motsvarighet av tofacitinib oral lösning två gånger dagligen fick skov vecka 44 jämfört med patienter som behandlats med placebo. En betydligt

större andel patienter med pJIA som behandlats med tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter eller tofacitinib oral lösning uppnådde JIA ACR30-, 50- och 70-svar jämfört med patienter som behandlats med placebo vecka 44 (tabell 27).

Förekomsten av sjukdomsskov och JIA ACR30/50/70-resultat var fördelaktigare för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i jämförelse med placebo för RF-positiv polyartrit, RF-negativ polyartrit, utvidgad oligoartrit samt pJIA JIA-subtyper och överensstämde med de som observerats för den totala studiepopulationen.

Förekomsten av sjukdomsskov och JIA ACR30/50/70-resultat var fördelaktigare för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i jämförelse med placebo för pJIA-patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen med samtidig MTX-användning dag 1 [n = 101 (76 %)] och de som fick tofacitinib som monoterapi [n = 32 (24 %)]. Dessutom var förekomsten av sjukdomsskov och JIA ACR30/50/70-resultat fördelaktigare för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen jämfört med placebo för såväl pJIA-patienter som fått tidigare behandling med bDMARD [n=39 (29 %)] som bDMARD-naiva patienter [n=94 (71 %)].

Hos patienter med pJIA var JIA ACR30-svaret vecka 2 i run-in-fasen för JIA-I-studien 45,03 %.

Tabell 27: Primära och sekundära effektmått hos patienter med pJIA vecka 44* i JIA-I-studien (alla p-värden < 0,05)

Primärt effektmått (kontrollerat för typ I-fel)	Behandlingsgrupp	Förekomst	Skillnad (%) jämfört med placebo (95 % KI)
Förekomst av sjukdomsskov	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67)	28 %	-24,7 [-40,8; -8,5]
	Placebo (N=66)	53 %	
Sekundära effektmått (kontrollerade för typ I-fel)	Behandlingsgrupp	Svarsfrekvens	Skillnad (%) jämfört med placebo (95 % KI)
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67)	72 %	24,7 [8,50; 40,8]
	Placebo (N=66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67)	67 %	20,2 [3,72; 36,7]
	Placebo (N=66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67)	55 %	17,4 [0,65; 34,0]
	Placebo (N=66)	38 %	

Sekundära effektmått (kontrollerade för typ I-fel)	Behandlingsgrupp	LS-medelvärde (SEM)	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
Förändring från dubbelblind baslinje i CHAQ Disability Index	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 [-0,22; -0,01]
	Placebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = childhood health assessment questionnaire; KI = konfidensintervall; LS = least squares (minsta kvadrat); n = antal patienter med observationer vid besöket; N = totalt antal patienter; JIA = juvenil idiopatisk artrit; SEM = standard error of the mean (standardfel för medelvärdet)

* Den 26 veckor långa dubbelblinda fasen sträcker sig från vecka 18 till vecka 44 på och efter randomiseringsdagen.

Effektmått som kontrollerats för typ I-fel testas i följande ordning: sjukdomsskov, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ Disability Index.

I den dubbelblinda fasen visade alla komponenter av JIA ACR-svaret större förbättring från den öppna baslinjen (dag 1) vid vecka 24, respektive vecka 44 för patienter med pJIA som behandlats med tofacitinib oral lösning doserat som 5 mg två gånger dagligen eller som viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen jämfört med de som fick placebo i JIA-I-studien.

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Förändringar i fysisk funktion i JIA-I-studien mättes med CHAQ Disability Index. Den genomsnittliga förändringen från den dubbelblinda baslinjen i CHAQ Disability Index hos patienter med pJIA var betydligt lägre för tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen eller tofacitinib oral lösning som viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen jämfört med placebo vid vecka 44 (tabell 27). Den genomsnittliga förändringen från den dubbelblinda baslinjen i CHAQ Disability Index-resultaten var fördelaktigare för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i jämförelse med placebo för RF-positiv polyartrit, RF-negativ polyartrit, utvidgad oligoartrit och jPSA JIA-subtyper samt överensstämde med förändringarna i den totala studiepopulationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption och distribution

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

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

Metabolism och eliminering

Eliminering av tofacitinib sker till cirka 70 % genom metabolism i levern och 30 % genom utsöndring via njurarna av moderssubstanten. Metabolismen av tofacitinib sker främst via CYP3A4 med ett mindre bidrag från CYP2C19. I en studie på människa utförd med radiomärkt läkemedel återfanns 65 % av den totala cirkulerande radioaktiviteten i oförändrad aktiv substans, medan resterande 35 % återfanns i 8 metaboliter där var och en stod för mindre än 8 % av den totala radioaktiviteten. Alla metaboliter har observerats i djurarter och antas ha mer än 10 gånger lägre potens än tofacitinib för hämning av JAK1/3. Inga tecken på

stereokonversion i prover från människa detekterades. Den farmakologiska aktiviteten hos tofacitinib tillskrivs modermolekylen. *In vitro* är tofacitinib ett substrat för MDR1, men inte för "breast cancer resistance protein" (BCRP), OATP1B/1B3 eller OCT1/2.

Farmakokinetik hos patienter

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Interaktioner

Tofacitinib är inte en hämmare eller inducerare av CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4) och är inte en hämmare av UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 eller UGT2B7). Tofacitinib är inte en hämmare av MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eller MRP vid kliniskt meningsfulla koncentrationer.

Jämförelse av farmakokinetik för formuleringarna depottablett respektive filmdragerad tablett

Tofacitinib 11 mg depottabletter en gång dagligen har visat farmakokinetisk likvärdighet (AUC och C_{max}) jämfört med tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen.

Pediatrik population

Farmakokinetik hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Populationsfarmakokinetisk analys baserad på resultat från både tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen och den viktbaserade motsvarigheten för tofacitinib oral lösning två gånger dagligen tyder på att både clearance och distributionsvolym för tofacitinib minskar med minskade kroppsvikt hos JIA-patienter. Tillgängliga data visar att det inte förelåg några kliniskt relevanta skillnader i tofacitinibexponering (AUC), baserat på ålder, etniskt ursprung, kön, patienttyp eller sjukdomens svårighetsgrad vid baslinjen. Interindividuell variabilitet (% variationskoefficient) (AUC) uppskattades till cirka 24 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Tofacitinibs karcinogena potential bedömdes i en 6-månadersstudie av karcinogenicitet hos *rash2*-transgena möss och en 2-årsstudie av karcinogenicitet hos råttor. Tofacitinib var inte karcinogent hos möss vid exponeringar upp till 38 eller 19 gånger den kliniska exponeringen vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Godartade interstitiella testikeltumörer (Leydigcellstumörer) observerades hos råttor. Godartade Leydigcellstumörer hos råttor sätts inte i samband med någon risk för Leydigcellstumörer hos människa. Hibernom (malignitet i brun fettvävnad) observerades hos honråttor vid eller över exponeringar på 83 eller 41 gånger den kliniska nivån vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Godartade tymom observerades hos honråttor vid exponeringar motsvarande 187 eller 94 gånger den kliniska exponeringsnivån vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

Tofacitinib visades vara teratogent hos råttor och kanin och ha effekter på honråttors fertilitet (färre antal dräktigheter, färre gulkroppar, implantationsställen och livsdugliga foster, samt ökning av tidiga resorptioner) och förlossning, samt på den peri-/postnatala utvecklingen. Tofacitinib hade inga effekter på handjurens fertilitet, spermernas motilitet eller spermiekoncentrationen. Tofacitinib utsöndrades i mjölk hos lakterande råttor vid koncentrationer på ungefär det dubbla jämfört med koncentrationerna i serum 1–8 timmar efter administrering. I studier utförda på juvenila råttor och apor sågs inga tofacitinib-relaterade effekter på benutvecklingen hos hanar eller honor vid exponeringar som liknar de som uppnås med godkända doser hos människor.

I studier på juvenila djur observerades inga tofacitinib-relaterade fynd som tyder på en högre känslighet hos den pediatrika populationen jämfört med vuxna. I fertilitetsstudien på juvenila råttor fanns inga tecken på utvecklingstoxicitet, inga effekter på könsmognad och inga tecken på reproduktionstoxicitet (parning och fertilitet) kunde konstateras efter könsmognad. I en 1-månadsstudie på juvenila råttor och en 39-veckorsstudie på juvenila apor sågs tofacitinib-relaterade effekter på immunologiska och hematologiska parametrar som överensstämde med JAK1/3- och JAK2-hämning. Dessa effekter var reversibla och överensstämde med de som också observerats hos vuxna djur vid snarlika exponeringar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

mikrokristallin cellulosa
laktosmonohydrat
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat

Filmdragering

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter

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

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

XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 mars 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 04 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2023

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 11 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 11 mg depottablett innehåller tofacitinibcitrat, motsvarande 11 mg tofacitinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje depottablett innehåller 152,23 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Rosa, oval tablett med ungefärligt genomsnittligt mått 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (längd × bredd × tjocklek) med ett borrarhål i ena änden av tablettbandet och "JKI 11" tryckt på ena sidan av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Tofacitinib i kombination med metotrexat (MTX) är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar (se avsnitt 5.1). Tofacitinib kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Psoriasisartrit

Tofacitinib i kombination med MTX är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit (PsA) hos vuxna patienter när tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar (se avsnitt 5.1).

Ankyloserande spondylit

Tofacitinib är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit (AS) som haft otillräckligt behandlingssvar vid konventionell behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är en 11 mg depottablett administrerad en gång dagligen, vilket inte ska överskridas.

Ingen dosjustering är nödvändig i kombination med MTX.

Information om byte mellan tofacitinib filmdragerade tabletter och tofacitinib depottabletter finns i tabell 1.

Tabell 1: Byte mellan tofacitinib filmdragerade tabletter och tofacitinib depottabletter

Byte mellan tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter och tofacitinib 11 mg depottabletter ^a	Behandling med tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen kan bytas mot behandling med tofacitinib 11 mg depottabletter en gång dagligen och vice versa, med början dagen efter den sista dosen av endera tablett.
--	--

^a Se avsnitt 5.2 för jämförelse av farmakokinetiken för formuleringarna depottablett respektive filmdragerad tablett.

Behandlingsavbrott och utsättning

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

Behandlingsavbrott kan behövas för hantering av dosrelaterade onormala laboratorievärden såsom lymfopeni, neutropeni och anemi. Som beskrivs i tabell 2, 3 och 4 nedan görs rekommendationerna för tillfälligt behandlingsavbrott eller permanent avbrytande av behandling beroende på svårighetsgraden av onormala laboratorievärden (se avsnitt 4.4).

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

Tabell 2: Lågt absolut lymfocytantal

Lågt absolut lymfocytantal (B-lymfocyter) (se avsnitt 4.4)	
Lab-värde (celler/l)	Rekommendation
B-lymfocyter på minst $0,75 \times 10^9$	Ingen dosändring.
B-lymfocyter $0,5-0,75 \times 10^9$	Vid fortsatt (två rutinkontroller i följd inom detta intervall) låga värden inom detta intervall, ska behandlingen med tofacitinib 11 mg depottabletter avbrytas. När B-lymfocyter överstiger $0,75 \times 10^9$, återuppta behandlingen på kliniskt lämpligt sätt.
B-lymfocyter under $0,5 \times 10^9$	Om laboratorievärde bekräftas vid upprepad provtagning inom 7 dagar, bör behandlingen avbrytas.

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

Tabell 3: Lågt absolut neutrofiltal

Lågt absolut neutrofiltal (B-neutrofiler) (se avsnitt 4.4)	
Lab-värde (celler/l)	Rekommendation
B-neutrofiler över $1,0 \times 10^9$	Ingen dosändring.
B-neutrofiler $0,5-1,0 \times 10^9$	Vid fortsatt (två rutinkontroller i följd) låga värden inom detta intervall ska behandlingen med tofacitinib 11 mg depottabletter avbrytas. När B-neutrofiler överstiger $1,0 \times 10^9$, återuppta behandlingen på kliniskt lämpligt sätt.
B-neutrofiler lägre än $0,5 \times 10^9$	Om lab-värdet bekräftas vid upprepad mätning inom 7 dagar ska behandlingen avbrytas.

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

Tabell 4: Lågt hemoglobinvärde

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

Interaktioner

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

- Tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg filmdragerad tablett en gång dagligen till patienter som får 11 mg depottablett en gång dagligen.

Utsättning av behandling vid AS

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring vid AS observeras inom 16 veckor efter att behandling med tofacitinib har påbörjats. Fortsatt behandling ska noga utvärderas på nytt för en patient som inte visar klinisk förbättring inom denna tidsram.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre. Det finns endast begränsade data om patienter i åldern 75 år och äldre. Se avsnitt 4.4 för Användning till patienter 65 år eller äldre.

Nedsatt leverfunktion

Tabell 5: Dosjustering vid nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion	Klassificering	Dosjustering för olika tablettstyrkor vid nedsatt leverfunktion
Lindrig	Child-Pugh A	Ingen dosjustering behövs.
Måttlig	Child-Pugh B	Dosen ska minskas till 5 mg filmdragerad tablett en gång dagligen i de fall den indicerade dosen vid normal leverfunktion är 11 mg depottablett en gång dagligen (se avsnitt 5.2).
Grav	Child-Pugh C	Tofacitinib ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Tabell 6: Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion	Kreatininclearance	Dosjustering för olika tablettstyrkor vid nedsatt njurfunktion
Lindrig	50–80 ml/min	Ingen dosjustering behövs.
Måttlig	30–49 ml/min	Ingen dosjustering behövs.
Grav (gäller även patienter som står på hemodialys)	< 30 ml/min	Dosen ska minskas till 5 mg filmdragerad tablett en gång dagligen i de fall den indicerade dosen vid normal njurfunktion är 11 mg depottablett en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska stå kvar på en reducerad dos även efter hemodialys (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tofacitinib som depotformulering för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Tofacitinib ges peroralt, med eller utan mat.

Tofacitinib 11 mg depottabletter måste tas hela för att hela dosen ska avges korrekt. De får inte krossas, delas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tofacitinib ska endast ges till följande patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ:

- patienter som är 65 år eller äldre
- patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer (såsom patienter som är eller har varit rökare under lång tid)
- patienter med malignitet-relaterade riskfaktorer (t.ex. nuvarande malignitet eller anamnes på malignitet)

Användning till patienter som är 65 år eller äldre

Med tanke på den ökade risken för allvarliga infektioner, hjärtinfarkt, maligniteter och mortalitet oavsett orsak med tofacitinib hos patienter som är 65 år eller äldre bör tofacitinib endast ges till dessa patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se ytterligare information i avsnitt 4.4 och avsnitt 5.1 nedan).

Kombinerat med andra behandlingar

Tofacitinib har inte studerats och ska undvikas i kombination med läkemedel som TNF-antagonister, interleukin-1R-antagonister (IL-1R), IL-6R-antagonister, anti-CD20 monoklonala antikroppar, IL-17-antagonister, IL-12/IL-23-antagonister, anti-integriner, selektiva modulerare av co-stimulering och potenta immunsuppressiva medel t.ex. azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin och takrolimus på grund av eventuellt ökad immunsuppression och ökad risk för infektion.

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

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

Venös tromboembolism (VTE)

Allvarliga VTE-händelser, däribland lungemboli (PE), varav vissa med dödlig utgång, och djup ventrombos (DVT) har observerats hos patienter som tar tofacitinib. I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en dosberoende ökad risk för VTE med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.8 och 5.1).

I en explorativ post hoc-analys i denna studie observerades fall med efterföljande VTE hos patienter med riskfaktorer för VTE oftare hos tofacitinib-behandlade patienter som vid 12 månaders behandling hade en D-dimernivå $\geq 2 \times$ ULN jämfört med patienterna med en D-dimernivå $< 2 \times$ ULN. Detta fynd sågs inte hos patienter som behandlades med TNF-hämmare. Det låga antalet VTE-händelser och den begränsade tillgången till D-dimertest (som endast analyserats vid baslinjen, månad 12 och vid studiens slut) begränsar tolkningen av fyndet. Hos de patienter som inte fick någon VTE under studien var de genomsnittliga D-dimernivåerna signifikant lägre vid månad 12 än vid baslinjen i samtliga behandlingsarmar. D-dimernivåer på $\geq 2 \times$ ULN vid månad 12 observerades dock hos cirka 30 % av patienterna utan efterföljande VTE-händelser, vilket tyder på en begränsad specificitet för D-dimertestet i denna studie.

Hos patienter med kardiovaskulära eller malignitet-relaterade riskfaktorer (se även avsnitt 4.4 "Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)" och "Maligniteter") ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ.

Hos patienter med andra riskfaktorer för VTE än riskfaktorer för MACE eller malignitet ska tofacitinib användas med försiktighet. Andra riskfaktorer för VTE än riskfaktorer för MACE eller malignitet innefattar tidigare VTE, patienter som genomgår en större operation, immobilisering, användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonbehandling samt ärftlig koagulationsstörning. Under behandling med tofacitinib ska patienterna utvärderas regelbundet i syfte att bedöma förändringar av risken för VTE.

Hos patienter med RA och kända riskfaktorer för VTE ska testning av D-dimernivåerna efter cirka 12 månaders behandling övervägas. Om D-dimervärdet är $\geq 2 \times$ ULN ska det bekräftas att den kliniska nyttan överväger riskerna innan beslut om fortsatt behandling med tofacitinib fattas.

Patienter med tecken och symtom på VTE ska bedömas omedelbart och tofacitinib ska sättas ut hos patienter med misstänkt VTE, oavsett dos eller indikation.

Retinal ventrombos

Retinal ventrombos har rapporterats hos patienter som behandlas med tofacitinib (se avsnitt 4.8). Patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de får symtom som tyder på retinal ventrombos.

Allvarliga infektioner

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

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

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

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

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

Eftersom infektionsincidensen generellt är högre hos äldre och hos diabetiker ska försiktighet iaktas vid behandling av äldre patienter och diabetespatienter (se avsnitt 4.8). För patienter som är 65 år eller äldre ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se avsnitt 5.1).

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

Tuberkulos

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

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

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

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

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

Virusreakivering

Virusreakivering och fall av herpes virus-reakivering (t.ex. herpes zoster) har observerats hos patienter som får tofacitinib (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med tofacitinib tycks risken för herpes zoster vara högre hos:

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

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

Allvarliga kardiovaskulära händelser (inklusive hjärtinfarkt)

Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) har observerats hos patienter som tar tofacitinib.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad incidens av hjärtinfarkter med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.8 och 5.1). Till patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid och patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Maligniteter och lymfoproliferativ sjukdom

Tofacitinib kan påverka patientens försvar mot maligniteter.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad

incidens av maligniteter, särskilt NMSC, lungcancer och lymfom, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.8 och 5.1).

NMSC, lungcancer och lymfom hos patienter som behandlas med tofacitinib har också observerats i andra kliniska studier och efter godkännande för försäljning.

Andra maligniteter hos patienter som behandlas med tofacitinib observerades i kliniska studier och efter godkännande för försäljning, bland annat bröstcancer, melanom, prostatacancer och pankreascancer.

Till patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid och patienter med andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande malignitet eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp som behandlats med lyckat resultat) bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för samtliga patienter, särskilt dem som löper ökad risk för hudcancer (se tabell 7 i avsnitt 4.8).

Interstitiell lungsjukdom

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

Gastrointestinal perforation

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

Frakturer

Frakturer har observerats hos patienter som behandlas med tofacitinib.

Tofacitinib ska användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för frakturer, som exempelvis äldre, kvinnor och patienter som använder kortikosteroider, oavsett indikation och dosering.

Leverenzym

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

Överkänslighet

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

Laboratorieparametrar

Lymfocyter

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

Neutrofiler

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

Hemoglobin

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

Kontroll av lipider

Behandling med tofacitinib visade samband med förhöjda lipidvärden t.ex. totalt kolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Maximala effekter observerades i allmänhet inom 6 veckor. Lipidvärdena ska kontrolleras 8 veckor efter insättning av tofacitinib. Patienterna ska behandlas i enlighet med kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi. Förhöjt totalt kolesterol och LDL-kolesterol i samband med tofacitinib-behandling kan med statinbehandling återgå till utgångsvärdena.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter initiering av tofacitinib hos patienter som får diabetesläkemedel. Om hypoglykemi uppkommer kan det bli nödvändigt att justera dosen diabetesläkemedel.

Vaccinationer

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

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

Vaccination med levande vacciner ska ske minst 2 veckor, men företrädesvis 4 veckor innan tofacitinib behandling eller i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunmodulerande läkemedel. Det

finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektion genom levande vacciner till patienter som får tofacitinib.

Gastrointestinal förträngning med en icke deformerbar depotformulering

Försiktighet ska iaktas när tofacitinib depottabletter administreras till patienter med redan befintlig allvarlig gastrointestinal förträngning (patologisk eller iatrogen). Sällsynta rapporter har förekommit om obstruktionssymtom hos patienter med kända strikturer i samband med intag av andra läkemedel i en icke deformerbar depot-formulering.

Innehåll av hjälpämnen

Tofacitinib depottabletter innehåller sorbitol. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

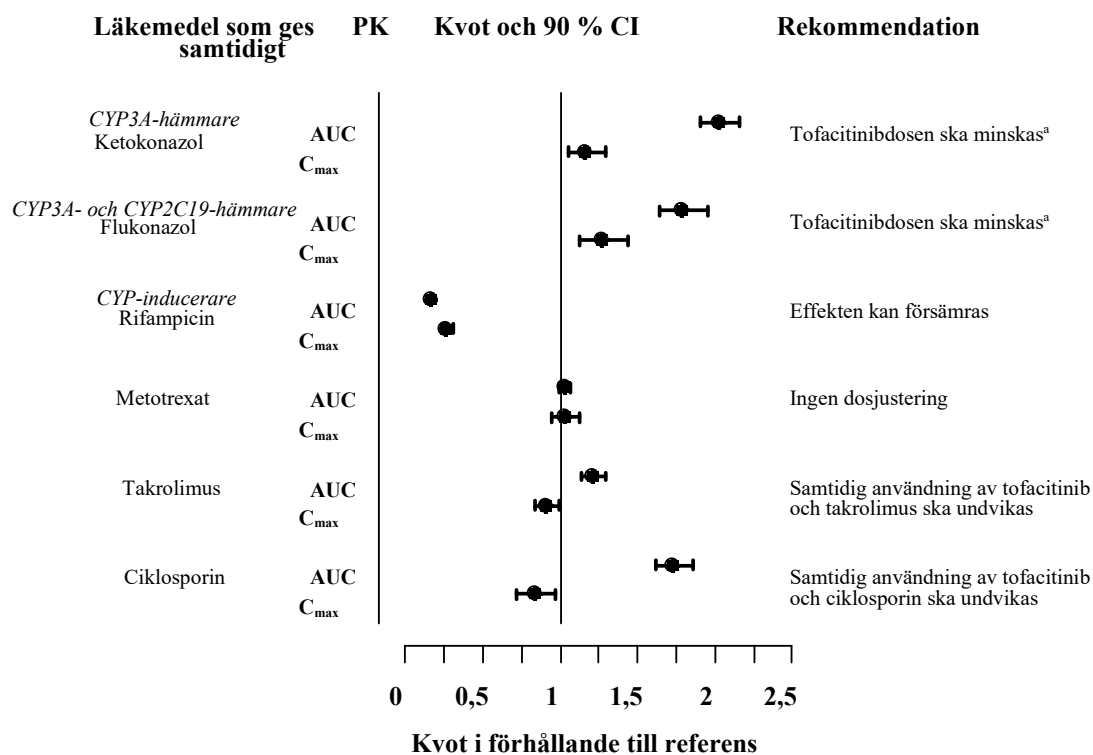
Möjlig inverkan av andra läkemedel på tofacitinibs farmakokinetik (PK)

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

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

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

Figur 1. Andra läkemedels inverkan på tofacitinibs farmakokinetik



Obs! Referensgruppen fick enbart tofacitinib.

^a Tofacitinibdosen ska minskas till 5 mg (som filmdragerad tablett) en gång dagligen till patienter som får 11 mg (som depottablett) en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

Möjlig inverkan av tofacitinib på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Fertila kvinnor/preventivmedel till kvinnor

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Reumatoid artrit

De vanligaste allvarliga biverkningarna var svåra infektioner (se avsnitt 4.4). I populationen för bedömning av långtidssäkerhet vid alla exponeringar var de vanligaste allvarliga infektionerna som rapporterades med tofacitinib pneumoni (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinvägsinfektion (0,4 %), cellulit (0,4 %), divertikulit (0,3 %) och blindtarmsinflammation (0,2 %). Bland opportunistiska infektioner rapporterades tuberkulos och andra mykobakteriella infektioner, cryptococcus, histoplasmos, esofageal kandidos, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirusinfektion, BK-virusinfektioner och listerios med tofacitinib. Vissa patienter fick spridd snarare än lokaliserad sjukdom. Andra allvarliga infektioner som inte rapporterats i kliniska studier kan också förekomma (t.ex. koccidioidomykos).

De oftast rapporterade biverkningarna under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebokontrollerade eller metotrexatkontrollerade kliniska studierna var huvudvärk (3,9 %), övre luftvägsinfektion (3,8 %), viral övre luftvägsinfektion (3,3 %), diarré (2,9 %), illamående (2,7 %) och hypertoni (2,2 %).

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebo- eller metotrexat-kontrollerade studierna var 3,8 % för patienter som tog tofacitinib. De infektioner som oftast ledde till behandlingsavbrott under de första 3 månaderna i kontrollerade kliniska studierna var herpes zoster (0,19 %) och pneumoni (0,15 %).

Psoriasisartrit

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

Ankyloserande spondylit

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

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan har rapporterats i kliniska studier av patienter med RA, PsA, AS och UC och redovisas per organsystem och frekvenskategori, den senare definierad som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket

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

Tabell 7: Biverkningar

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

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar		Hepatisk steatos Förhöjda leverenzymmer Förhöjda transaminaser Förhöjt gammaglutamyl transferas	Onormala leverfunktions- prover		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Erytem Klåda			
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Artralgi	Ledsvullnad Tendonit	Muskuloskeletal smärtor		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Pyrex Trötthet			
Undersökningar	Förhöjt kreatin- fosfokinas i blodet	Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodkolesterol Förhöjt LDL Viktökning			
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer		Ligamentskada Muskelsträcknin g			

* Spontan rapporteringsdata

** Venös tromboembolism innefattar lungemboli, DVT och retinal ventrombos

Beskrivning av valda biverkningar

Venös tromboembolism

Reumatoid artrit

I en stor (N = 4 362), randomiserad säkerhetsstudie som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär (CV) riskfaktor, observerades en ökad och dosberoende incidens av VTE hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 5.1). Majoriteten av dessa händelser var allvarliga och några ledde till döden. Incidensen (95 % KI) av lungemboli med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare var 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) respektive 0,06 (0,01–0,17) patienter med händelser per 100 patientår. Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för lungemboli 2,93 (0,79; 10,83) och 8,26 (2,49; 27,43) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 10 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Hos patienter som behandlades med tofacitinib där lungemboli observerades hade majoriteten (97 %) riskfaktorer för VTE.

Ankyloserande spondylit

I de kombinerade randomiserade, kontrollerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna sågs inga VTE-händelser hos 420 patienter (233 studerade patientår) som fick tofacitinib i upp till 48 veckor.

Infektioner totalt

Reumatoid artrit

I kontrollerade kliniska fas 3-studier var infektionsfrekvensen under månad 0–3 hos patienter som fick tofacitinib filmdragerade tabletter som monoterapi i doserna 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen (totalt 616 patienter) och 10 mg två gånger dagligen (totalt 642 patienter) 16,2 % (100 patienter) respektive 17,9 % (115 patienter), jämfört med 18,9 % (23 patienter) i placebogruppen (totalt 122 patienter). I kontrollerade kliniska fas 3-studier där patienterna bakgrundsbehandlades med DMARD var infektionsfrekvensen under månad 0–3 hos patienter som fick tofacitinib i doserna 5 mg två gånger dagligen (totalt 973 patienter) och 10 mg två gånger dagligen (totalt 969 patienter) plus DMARD, 21,3 % (207 patienter) respektive 21,8 % (211 patienter), jämfört med 18,4 % (103 patienter) i placebo plus DMARD-gruppen (totalt 559 patienter).

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

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

Ankyloserande spondylit

I de kombinerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna var infektionsfrekvensen i gruppen som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (185 patienter) 27,6 % under den placebokontrollerade perioden på upp till 16 veckor, medan frekvensen i placebogruppen (187 patienter) var 23,0 %. I de kombinerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna var infektionsfrekvensen 35,1 % bland de 316 patienter som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i upp till 48 veckor.

Allvarliga infektioner

Reumatoid artrit

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

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

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en dosberoende ökning av allvarliga infektioner med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.4).

Incidensen (95 % KI) för allvarliga infektioner för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare var 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) respektive 2,44 (2,02; 2,92) patienter med händelser per 100 patientår. Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för allvarliga infektioner 1,17 (0,92; 1,50) och 1,48 (1,17; 1,87) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Ankyloserande spondylit

I de kombinerade kliniska fas 2- och fas 3-studierna inträffade en allvarlig infektion (aseptisk meningit) bland de 316 patienter som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i upp till 48 veckor, vilket gav en frekvens på 0,43 patienter med händelser per 100 patientår.

Allvarliga infektioner hos äldre

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en ökning av allvarliga infektioner hos patienter som var 65 år eller äldre för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen jämfört med TNF-hämmare och tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4). Incidensen (95 % KI) för allvarliga infektioner hos patienter som var 65 år eller äldre var 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) och 3,73 (2,81; 4,85) patienter med händelser per 100 patientår för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare.

Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för allvarliga infektioner hos patienter ≥ 65 år 1,08 (0,74; 1,58) och 1,55 (1,10; 2,19) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 10 mg två gånger dagligen.

Allvarliga infektioner i en icke-interventionell säkerhetsstudie efter läkemedlets godkännande

Data från en icke-interventionell säkerhetsstudie som genomförts efter läkemedlets godkännande och som utvärderade tofacitinib hos RA-patienter i ett register (US Corrona), visade att en numeriskt högre incidens av allvarlig infektion observerades för 11 mg depottablett administrerad en gång dagligen än för 5 mg filmdragerad tablett administrerad två gånger dagligen. Grovt räknade incidenser (95 % CI) (d.v.s. inte justerade för ålder eller kön) från tillgängliga data för varje formulering vid 12 månader efter behandlingsstart var 3,45 (1,93; 5,69) och 2,78 (1,74; 4,21) samt vid 36 månader 4,71 (3,08; 6,91) och 2,79 (2,01; 3,77) patienter med händelser per 100 patientår för gruppen med 11 mg depottablett en gång dagligen respektive gruppen med 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen. Den ojusterade riskkvoten var 1,30 (95 % CI: 0,67; 2,50) vid 12 månader och 1,93 (95 % CI: 1,15; 3,24) vid 36 månader för dosen 11 mg depottablett en gång dagligen jämfört med dosen 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen. Data baseras på ett litet antal patienter med händelser observerade med relativt breda konfidensintervall och begränsad uppföljningstid.

Virusreakivering

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en ökning av herpes zoster-händelser hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört

med dem som behandlades med TNF-hämmare. Incidensen (95 % KI) för herpes zoster för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare var 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) respektive 1,18 (0,90; 1,52) patienter med händelser per 100 patientår.

Laboratorietester

Lymfocyter

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

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

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

Neutrofiler

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

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

Trombocyter

Patienterna i de kontrollerade kliniska fas 3-studierna (RA, PsA, AS) var tvungna att ha ett trombocyttal $\geq 100\,000$ celler/ mm^3 för att kunna delta i studien. Följaktligen finns det inte någon information tillgänglig för patienter med ett trombocyttal $< 100\,000$ celler/ mm^3 före behandlingsstart med tofacitinib.

Leverenzymtester

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

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

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

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

respektive 0,31 % hos patienterna som fick placebo respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

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

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor, observerades ALAT-ökningar större än eller lika med 3 x ULN hos 6,01 %, 6,54 % och 3,77 % av de patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. ASAT-ökningar större än eller lika med 3 x ULN observerades hos 3,21 %, 4,57 % och 2,38 % av de patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare.

Lipider

Förhöjda lipidvärden (totalt kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider) analyserades först 1 månad efter initiering av tofacitinib i de kontrollerade dubbelblinda kliniska studierna vid RA. Vid denna tidpunkt kunde öknings observeras som därefter höll sig stabila.

Förändring av lipidvärdena från baslinjen och fram till studiens slut (6–24 månader) i de kontrollerade kliniska studierna vid RA sammanfattas nedan:

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

När tofacitinib satts ut återgick lipidvärdena till baslinjevärdena.

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

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

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

Nedan sammanfattas förändringarna avseende lipidparametrar från baslinjen till 24 månader i en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor:

- Genomsnittligt LDL-kolesterol ökade med 13,80 %, 17,04 % och 5,50 % vid månad 12 hos patienterna som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. Månad 24 var ökningen 12,71 %, 18,14 % respektive 3,64 %.
- Genomsnittligt HDL-kolesterol ökade med 11,71 %, 13,63 % och 2,82 % vid månad 12 hos de patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. Månad 24 var ökningen 11,58 %, 13,54 % respektive 1,42 %.

Hjärtinfarkt

Reumatoid artrit

I en stor (N=4 362) randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, var incidensen (95 % KI) för hjärtinfarkt utan dödlig utgång för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) respektive 0,16 (0,07; 0,31) patienter med händelser per 100 patientår. Få dödliga hjärtinfarkter rapporterades med liknande frekvens hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.4 och 5.1). Studien krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år.

Maligniteter exklusive NMSC

Reumatoid artrit

I en stor (N=4 362) randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, var incidensen (95 % KI) för lungcancer för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) respektive 0,13 (0,05; 0,26) patienter med händelser per 100 patientår (se avsnitt 4.4 och 5.1). Studien krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år.

Incidensen (95 % KI) för lymfom för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare var 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) respektive 0,02 (0,00; 0,10) patienter med händelser per 100 patientår (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

Studier av vaccin

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

En kontrollerad studie utfördes på patienter med RA med metotrexat som bakgrundsbehandling som vaccinerades med levande försvagat herpesvirusvaccin 2 till 3 veckor innan en 12-veckors behandling med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller placebo sattes in. Efter 6 veckor sågs humoral och cellmedierad respons mot VZV både hos patienterna som fått tofacitinib och hos dem som fått placebo. Responsen var densamma som hos friska frivilliga personer från 50 års ålder. Hos en patient som tidigare inte haft någon varicella-infektion och inte hade några antikroppar mot varicella vid baslinjen sågs en spridning av vaccinstammen av varicella 16 dagar efter vaccinationen. Tofacitinib sattes ut och patienten

återhämtade sig efter behandling med standarddoser av antiviralt läkemedel. Patienten utvecklade sedan ett starkt, men dock fördröjt, humoralt och cellulärt svar på vaccinet (se avsnitt 4.4).

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Effekt och säkerhet för tofacitinib filmdragerade tabletter bedömdes i 6 randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade multicenterstudier på patienter över 18 års ålder med diagnostiserad aktiv RA enligt kriterierna från American College of Rheumatology (ACR). I tabell 8 redovisas studiedesign och populationskaraktäristika.

Tabell 8: Kliniska studier i fas 3 av tofacitinib 5 mg och 10 mg två gånger dagligen till patienter med RA

Studier	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiva ^a	MTX-IR
Kontroll	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Bakgrundsbehandling	Ingen ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Ingen ^b	3 Parallella grupper: • Tofacitinib som monoterapi • Tofacitinib+MTX ADA+MTX
Karaktäristika	Monoterapi	Olika csDMARD	Aktiv kontroll (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monoterapi, Aktiv komparator (MTX), röntgen	Tofacitinib med och utan MTX i jämförelse med ADA
Antal behandlade patienter	610	792	717	797	399	956	1 146
Studiens varaktighet	6 månader	1 år	1 år	2 år	6 månader	2 år	1 år
Co-primära effektmått ^c	Månad 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Månad 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Månad 3: HAQ-DI	Månad 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Månad 3: HAQ-DI	Månad 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Månad 3: HAQ-DI	Månad 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Månad 6: mTSS ACR70	Månad 6: ACR50
Tidpunkt för obligatorisk övergång från placebo till tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen	Månad 3	Månad 6 (deltagare som fick placebo och hade < 20 % förbättring av antalet svullna och ömma leder gick över till tofacitinib månad 3)			Månad 3	NA	NA

^a. ≤ 3 veckodoser (MTX-naiva).

^b. Läkemedel mot malaria tilläts.

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

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

Klinisk respons

ACR-respons

Procentandelen av de tofacitinib-behandlade patienterna som uppnådde ACR20-, ACR50- och ACR70-respons i studierna ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start och ORAL Strategy visas i tabell 9. I samtliga studier uppnådde patienterna som behandlats med 5 mg eller 10 mg tofacitinib två gånger dagligen statistiskt signifikant ACR20-, ACR50- och ACR70-respons vid månad 3 och månad 6 jämfört med patienterna som fick placebo (eller jämfört med metotrexat i ORAL Start).

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

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

Tabell 9: Andelen (%) patienter med ACR-respons

ORAL Solo: Otillräcklig respons på DMARD				
Effekt-mått	Tid	Placebo N=122	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen monoterapi N=241	Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen monoterapi N=243
ACR20	Månad 3	26	60***	65***
	Månad 6	NA	69	71
ACR50	Månad 3	12	31***	37***
	Månad 6	NA	42	47
ACR70	Månad 3	6	15*	20***
	Månad 6	NA	22	29
ORAL Sync: Otillräcklig respons på DMARD				
Effekt-mått	Tid	Placebo + DMARD N=158	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen + DMARD N=312	Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen + DMARD N=315
ACR20	Månad 3	27	56***	63***
	Månad 6	31	53***	57***
	Månad 12	NA	51	56
ACR50	Månad 3	9	27***	33***
	Månad 6	13	34***	36***
	Månad 12	NA	33	42
ACR70	Månad 3	2	8**	14***
	Månad 6	3	13***	16***
	Månad 12	NA	19	25

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

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

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

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

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

DAS28-4(ESR)-respons

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

Tabell 10: Antal (%) försökspersoner som uppnådde remission enligt DAS28-4(ESR) < 2,6 vid månad 3 och 6

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

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

Radiografisk respons

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

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

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

I ORAL Start resulterade monoterapi med tofacitinib i signifikant större hämning av progressionen av strukturella skador jämfört med metotrexat månad 6 och 12, vilket visas i tabell 11, som kvarstod månad 24. Analys av erosion och JSN-poäng överensstämde med det totala resultatet.

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

Tabell 11: Radiografiska förändringar månad 6 och 12

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

^a SD = standardavvikelse

^b Skillnaden mellan minsta kvadratmedelvärdena för tofacitinib minus placebo (95 % CI = 95 % konfidensintervall)

^c Data för månad 6 och månad 12 är genomsnittlig förändring från baslinjen

^d Skillnaden mellan minsta kvadratmedelvärdena för tofacitinib minus MTX (95 % CI = 95 % konfidensintervall)

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterat resultat

Tofacitinib, använt enbart eller i kombination med metotrexat, har gett förbättrad fysisk funktion mätt enligt HAQ-DI. Patienter som fick tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen uppvisade månad 3 (studierna ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard och ORAL Step) och månad 6 (studierna ORAL Sync och ORAL Standard) signifikant större förbättring från baslinjen av sin fysiska funktion jämfört med placebo. Patienter som behandlades med tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen uppvisade redan vecka 2 signifikant större förbättring av sin fysiska funktion jämfört med placebo i studierna ORAL Solo och ORAL Sync. Förändringarna av HAQ-DI från baslinjen i studierna ORAL Standard, ORAL Step och ORAL Sync visas i tabell 12.

Tabell 12: Genomsnittlig förändring av HAQ-DI från baslinjen månad 3

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

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

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

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

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

Den kliniska responsens varaktighet

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

En randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor, samt fullföljda, öppna studier för långtidsuppföljning upp till 8 år visar att effekten av behandling med tofacitinib kvarstår i upp till 5 år.

Långsiktigt kontrollerade säkerhetsdata

Studien ORAL Surveillance (A3921133) var en stor (N=4 362), randomiserad, aktivt kontrollerad studie för att övervaka säkerheten efter marknadsintroduktionen hos patienter med reumatoid artrit som var 50 år

eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor (kardiovaskulära riskfaktorer definieras som: aktiv rökare, hypertoni, diabetes mellitus, familjeanamnes på prematur kranskärslsjukdom, anamnes på kranskärslsjukdom som inkluderar anamnes på revaskulariseringsingrepp, koronar bypassoperation, hjärtinfarkt, hjärtstillestånd, instabil angina, akut koronart syndrom samt förekomst av extraartikulär sjukdom associerad med reumatoid artrit, t.ex. knutor, Sjögrens syndrom, anemi vid kronisk sjukdom, lungmanifestationer). Majoriteten (mer än 90 %) av patienterna i tofacitinibgruppen som var nuvarande eller tidigare rökare hade rökt mer än 10 år med en mediantid på 35,0 respektive 39,0 år. Patienterna skulle stå på en stabil dos metotrexat vid inträdet i studien. Dosjustering var tillåten under studien.

Patienterna randomiserades öppet till tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller en TNF-hämmare (TNF-hämmaren var antingen etanercept 50 mg en gång i veckan eller adalimumab 40 mg varannan vecka) i förhållandet 1:1:1. De co-primära effektmåten var bedömda maligniteter (exklusive icke-melanom hudcancer, NMSC) och bedömda större, oönskade kardiovaskulära händelser (MACE); kumulativ incidens och statistisk bedömning av effektmåten var blindade. Studien var en händelsestyrd studie som också krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen stoppades och patienterna fick gå över till 5 mg två gånger dagligen på grund av en dosberoende signal för venös tromboembolism (VTE). För patienter i behandlingsarmen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen analyserades de data som samlades in före och efter dosbytet i deras ursprungliga randomiserade behandlingsgrupp.

Studien uppfyllde inte kriteriet för likvärdighet (non-inferiority) avseende den primära jämförelsen av de kombinerade tofacitinibdosererna med TNF-hämmare eftersom den övre gränsen för det 95-procentiga KI för riskkvot (HR) överskred det i förväg specificerade kriteriet för likvärdighet på 1,8 för bedömda MACE och bedömda maligniteter exklusive NMSC.

Resultaten för bedömda MACE, bedömda maligniteter exklusive NMSC och andra utvalda händelser anges nedan.

MACE (inklusive hjärtinfarkt) och venös tromboembolism (VTE)

En ökning av hjärtinfarkt utan dödlig utgång sågs hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. En dosberoende ökning av VTE-händelser observerades hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 13: Incidens och riskkvot för MACE, hjärtinfarkt och venös tromboembolism

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^a	Kombinerad tofacitinib^b	TNF-hämmare (TNFi)
MACE^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Dödlig hjärtinfarkt^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	0,00 (0,00; oändlig mängd)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Hjärtinfarkt utan dödlig utgång^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE^d				

IR (95 % KI) per 100 patientår	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT^d				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen till följd av en studiemodifiering.

^b Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

^c Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 60 dagar efter behandlingsavbrott.

^d Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

Förkortningar: MACE = större, oönskade kardiovaskulära händelser; VTE = venös tromboembolism; PE = lungemboli; DVT = djup ventrombos; TNF = tumörnekrosfaktor; IR = incidens (incidence rate); HR = riskkvot (hazard ratio) och KI = konfidensintervall.

Följande prediktiva faktorer för utveckling av hjärtinfarkt (med och utan dödlig utgång) identifierades med hjälp av en multivariat Cox-modell med bakåtselektion: ålder ≥ 65 år, man, nuvarande eller tidigare rökare, patienter som har diabetes och anamnes på kranskärslssjukdom (som inkluderar hjärtinfarkt, kranskärslssjukdom, stabil angina pectoris eller kranskärslsingrepp) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Maligniteter

En ökning av maligniteter exklusive NMSC, särskilt lungcancer och lymfom, samt en ökning av NMSC sågs hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Tabell 14: Incidens och riskkvot för maligniteter^a

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^b	Kombinerad tofacitinib^c	TNF-hämmare (TNFi)
Maligniteter exklusive NMSC				
IR (95 % KI) per 100 patientår	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Lungcancer				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymfom				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)

HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	
-------------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--

^a För maligniteter exklusive NMSC, lungcancer och lymfom, baserat på händelser som inträffade under behandling eller efter behandlingsavbrott fram till studiens slut. För NMSC baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

^b I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen som resultat av en studiemodifiering.

^c Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

Förkortningar: NMSC = icke-melanom hudcancer; TNF = tumörnekrosfaktor; IR = incidens (incidence rate); HR = riskkvot (hazard ratio) och KI = konfidensintervall.

Följande prediktiva faktorer för utveckling av maligniteter exklusive NMSC identifierades med hjälp av en multivariat Cox-modell med bakåtselektion: ålder ≥ 65 år och nuvarande eller tidigare rökare (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Mortalitet

Ökad mortalitet observerades hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. Mortalitet berodde främst på kardiovaskulära händelser, infektioner och maligniteter.

Tabell 15: Incidens och riskkvot för mortalitet^a

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ^b	Kombinerad tofacitinib ^c	TNF-hämmare (TNFi)
Mortalitet (oavsett orsak)				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Dödliga infektioner				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Dödliga CV-händelser				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Dödliga maligniteter				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; oändlig mängd)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

^b I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen som resultat av en studiemodifiering.

^c Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

Förkortningar: TNF = tumörnekrosfaktor, IR = incidens (incidence rate), HR = riskkvot (hazard ratio), KI = konfidensintervall, CV = kardiovaskulära.

Psoriasisartrit

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

I studie PsA-I (OPAL BROADEN) utvärderades 422 patienter som tidigare haft otillräckligt behandlingssvar (på grund av dålig effekt eller intolerans) på ett csDMARD (MTX för 92,7 % av patienterna); 32,7 % av patienterna i denna studie hade tidigare fått otillräckligt behandlingssvar på >1 csDMARD eller 1 csDMARD och ett målinriktat syntetiskt DMARD (tsDMARD). I OPAL BROADEN tilläts inte tidigare behandling med TNF-hämmare. Kombinationsbehandling med ett csDMARD var krav för samtliga patienter; 83,9 % av patienterna fick MTX samtidigt, 9,5 % av patienterna fick sulfasalazin samtidigt och 5,7 % av patienterna fick leflunomid samtidigt. Mediandurationen för PsA var 3,8 år. Vid baslinjen hade 79,9 % av patienterna entesit och 56,2 % hade daktylit. Patienterna som randomiserades till tofacitinib fick 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i 12 månader. Patienterna som randomiserades till placebo övergick (blindat) vid månad 3 till antingen tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och fick behandling till månad 12. Patienterna som randomiserades till adalimumab (aktiv kontrollarm) fick 40 mg subkutant varannan vecka i 12 månader.

I studie PsA-II (OPAL BEYOND) utvärderades 394 patienter som hade avbrutit behandling med en TNF-hämmare på grund av dålig effekt eller intolerans; 36,0 % hade tidigare fått otillräckligt behandlingssvar på > 1 biologiskt DMARD. Kombinationsbehandling med ett csDMARD var krav för samtliga patienter; 71,6 % av patienterna fick MTX samtidigt, 15,7 % av patienterna fick sulfasalazin samtidigt och 8,6 % av patienterna fick leflunomid samtidigt. Mediandurationen för PsA var 7,5 år. Vid baslinjen hade 80,7 % av patienterna entesit och 49,2 % hade daktylit. Patienterna som randomiserades till tofacitinib fick 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen i 6 månader. Patienterna som randomiserades till placebo övergick (blindat) vid månad 3 till antingen tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och fick behandling till månad 6.

Tecken och symtom

Behandling med tofacitinib resulterade i signifikanta förbättringar av vissa tecken och symtom på PsA, bedömt med kriterierna för ACR20-respons, vid jämförelse med placebo månad 3. Effektnivåerna för viktiga effektmått som bedömdes redovisas i tabell 16.

Tabell 16: Andelen (%) PsA-patienter som uppnådde klinisk respons samt genomsnittlig förändring från baslinjen i OPAL BROADEN- och OPAL BEYOND-studierna

Behandl.- grupp	Konventionellt syntetiskt DMARD Otillräcklig respons ^a (TNFi-naiva)			TNFi Otillräcklig respons ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.	Adalimumab 40 mg s.c. q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl.
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Månad 3	33 %	50 % ^{d,*}	52 %*	24 %	50 % ^{d,***}
Månad 6	NA	59 %	64 %	NA	60 %
Månad 12	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Månad 3	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
Månad 6	NA	38 %	42 %	NA	38 %
Månad 12	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Månad 3	5 %	17 % ^{e,*}	19 %*	10 %	17 %
Månad 6	NA	18 %	30 %	NA	21 %
Månad 12	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI ^f					
Månad 3	-0,4	-0,8	-1,1*	-0,5	-1,3*
Månad 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
Månad 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					

Månad 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2*
Månad 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
Månad 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Månad 3	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Månad 6	NA	46 %	55 %	NA	34 %
Månad 12	NA	56 %	56 %	-	-

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

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

^aOtillräcklig respons på minst ett csDMARD på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

^bOtillräcklig respons på minst en TNFi på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

^cOPAL BEYOND pågick i 6 månader.

^dUppnådd statistisk signifikans globalt vid $p \leq 0,05$ enligt den fördefinierade testproceduren med "step-down".

^eUppnådd statistisk signifikans inom ACR-gruppen (ACR50 och ACR70) vid $p \leq 0,05$ enligt den fördefinierade testproceduren med "step-down".

^fFör patienter med poäng > 0 vid baslinjen.

^gFör patienter med BSA ≥ 3 % och PASI > 0 vid baslinjen.

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

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

Radiografisk respons

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

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Förbättring av den fysiska funktionen uppmättes med HAQ-DI. Patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 gånger dagligen hade en större förbättring ($p \leq 0,05$) från baslinjen av den fysiska funktionen jämfört med placebo vid månad 3 (se tabell 17).

Tabell 17: Förändring av HAQ-DI från baslinjen i PsA-studierna OPAL BROADEN och OPAL BEYOND

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

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

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

^aOtillräcklig respons på minst ett konventionellt syntetiskt DMARD (csDMARD) på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

^bOtillräcklig respons på minst en TNF-hämmare (TNFi) på grund av dålig effekt och/eller intolerans.

^cUppnådd statistisk signifikans globalt vid $p \leq 0,05$ enligt den fördefinierade testproceduren med ”step-down”.

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

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

Patienterna som fick tofacitinib 5 mg 2 gånger dagligen hade en större förbättring av artritvärde från baslinjen (uppmätt med visuell analog skala från 0 till 100) vid vecka 2 (första bedömningen efter baslinjen) till och med månad 3 jämfört med placebo i OPAL BROADEN- och OPAL BEYOND-studierna (nominellt $p \leq 0,05$).

Ankyloserande spondylit

Det kliniska utvecklingsprogrammet för tofacitinib med ändamålet att utvärdera effekt och säkerhet inkluderade en placebokontrollerad bekräftande studie (AS-I-studien). AS-I-studien var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad 48-veckors klinisk studie med 269 vuxna patienter som hade ett otillräckligt behandlingssvar med minst två NSAID-preparat (otillräckligt kliniskt svar eller intolerans). Patienterna randomiserades och behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller placebo under 16 veckors blindad behandling. Därefter övergick samtliga till tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i ytterligare 32 veckor. Patienterna hade en aktiv sjukdom enligt både Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) och resultat avseende ryggsmärta (BASDAI fråga 2) större än eller lika med 4, trots behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), kortikosteroid eller DMARD.

Cirka 7 % och 21 % av patienterna behandlades samtidigt med metotrexat respektive sulfasalazin från studiestart till vecka 16. Patienterna hade möjlighet att få en stabil låg dos av orala kortikosteroider (vilket 8,6 % fick) och/eller NSAID (vilket 81,8 % fick) från studiestart till vecka 48. Tjugotvå procent av

patienterna hade otillräckligt behandlingssvar på en eller två TNF-hämmare. Det primära effektmåttet var att utvärdera andelen patienter som uppnått ett ASAS20-svar vecka 16.

Klinisk respons

Patienterna som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen hade vecka 16 uppnått större förbättringar av ASAS20- och ASAS40-svaren jämfört med placebo (tabell 18). Svaren bibehölls från vecka 16 till vecka 48 hos patienterna som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Tabell 18: ASAS20- och ASAS40-svar vecka 16, AS-I-studien

	Placebo (N = 136)	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N = 133)	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
ASAS20-svar*, %	29	56	27 (16; 38)**
ASAS40-svar*, %	13	41	28 (18; 38)**

* Kontrollerat för typ I-fel.

** p < 0,0001.

Effekten av tofacitinib visades hos bDMARD-naiva patienter och patienter med otillräckligt svar på TNF-hämmare (IR)/bDMARD-erfarna (icke-IR) patienter (tabell 19).

Tabell 19: ASAS20- och ASAS40-svar (%) utifrån behandlingshistorik vecka 16, AS-I-studien

Tidigare behandlingshistorik	Effektmått avseende effekt					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen N	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen N	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
bDMARD-naiva	105	102	28 (15; 41)	105	102	31 (19; 43)
TNFi-IR eller användning av bDMARD (icke-IR)	31	31	23 (1; 44)	31	31	19 (2; 37)

ASAS20 = förbättring jämfört med utgångsvärdet ≥ 20 % och ≥ 1 enhets ökning på minst tre områden på en skala från 0 till 10 samt ingen försämring på ≥ 20 % och ≥ 1 enhet på resterande område; ASAS40 = förbättring jämfört med utgångsvärdet ≥ 40 % och ≥ 2 enheter på minst tre områden på en skala från 0 till 10 samt ingen försämring alls på resterande område; bDMARD = biologiskt sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel; KI = konfidensintervall; icke-IR = icke otillräckligt svar; TNFi-IR = otillräckligt svar på tumörnekrosfaktorhämmare.

Förbättringen av komponenterna i ASAS-svaret och andra mått på sjukdomsaktivitet var större för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen jämfört med placebo vecka 16, se tabell 20. Förbättringen bibehölls från vecka 16 till vecka 48 hos patienterna som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Tabell 20: ASAS-komponenter och andra mått på sjukdomsaktivitet vecka 16, AS-I-studien

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N = 133)		
	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
ASAS-komponenter					
- Patientens helhetsbedömnin	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07; -1,05)**

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N = 133)		Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	
g av sjukdoms- aktiviteten (0– 10) ^{a,*}					
– Total rygggradsmärta (0–10) ^{a,*}	6,9	–1,0	6,9	–2,6	–1,6 (–2,10; –1,14)**
– BASFI (0–10) ^{b,*}	5,9	–0,8	5,8	–2,0	–1,2 (–1,66; –0,80)**
– Inflammation (0–10) ^{c,*}	6,8	–1,0	6,6	–2,7	–1,7 (–2,18; –1,25)**
BASDAI-poäng ^d	6,5	–1,1	6,4	–2,6	–1,4 (–1,88; –1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	–0,1	4,5	–0,6	–0,5 (–0,67; –0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dl)	1,8	–0,1	1,6	–1,1	–1,0 (–1,20; –0,72)**
ASDA_Scrp ^{g,*}	3,9	–0,4	3,8	–1,4	–1,0 (–1,16; –0,79)**

* Kontrollerat för typ I-fel.

** p < 0,0001.

^a Mätt på en numerisk skattningsskala där 0 = inte aktiv eller ingen smärta och 10 = mycket aktiv eller mycket svår smärta.

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index mätt på en numerisk skattningsskala där 0 = lätt och 10 = omöjligt.

^c Inflammation är medelvärdet av två patientrapporteringar av självuppskattad stelhet enligt BASDAI.

^d Totalpoäng i Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

^e Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

^f Högekänsligt CRP.

^g Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score med CRP.

LSM = minsta kvadrat-medelvärde.

Andra hälsorelaterade resultat

Patienter som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen hade vecka 16 uppnått större förbättringar från utgångsvärdet avseende ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) (–4,0 jämfört med –2,0) samt av totalpoängen i FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) (6,5 jämfört med 3,1) jämfört med de placebobehandlade patienterna (p < 0,001). Patienterna som behandlades med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen hade vecka 16 genomgående uppnått större förbättringar från utgångsvärdet avseende PCS-delen (Physical Component Summary) av SF-36v2 (version 2 av Short Form Health Survey) jämfört med de placebobehandlade patienterna.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av tofacitinib 11 mg depottablett uppnås maximal plasmakoncentration vid 4 timmar och halveringstiden är ca 6 timmar. Steady state-koncentrationer uppnås inom 48 timmar med

försumbar ackumulering efter administrering en gång dagligen. AUC och C_{\max} vid steady state för tofacitinib 11 mg depottablett administrerade en gång dagligen är ekvivalenta med värdena för tofacitinib 5 mg filmdragerade tablett administrerade två gånger dagligen.

Absorption och distribution

Samtidig administrering av tofacitinib 11 mg depottablett och en fettrik måltid resulterade inte i någon förändring av AUC, dock ökade C_{\max} med 27 %.

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

Metabolism och eliminering

Eliminering av tofacitinib sker till cirka 70 % genom metabolism i levern och 30 % genom utsöndring via njurarna av moderssubstanten. Metabolismen av tofacitinib sker främst via CYP3A4 med ett mindre bidrag från CYP2C19. I en studie på människa utförd med radiomärkt läkemedel återfanns 65 % av den totala cirkulerande radioaktiviteten i oförändrad aktiv substans, medan resterande 35 % återfanns i 8 metaboliter där var och en stod för mindre än 8 % av den totala radioaktiviteten. Alla metaboliter har observerats i djurarter och antas ha mer än 10 gånger lägre potens än tofacitinib för hämning av JAK1/3. Inga tecken på stereokonversion i prover från människa detekterades. Den farmakologiska aktiviteten hos tofacitinib tillskrivs modermolekylen. *In vitro* är tofacitinib ett substrat för MDR1, men inte för "breast cancer resistance protein" (BCRP), OATP1B/1B3 eller OCT1/2.

Farmakokinetik hos patienter

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

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

Resultaten av populationsfarmakokinetisk analys av patienter med aktiv PsA eller AS överensstämde med resultaten hos patienter med RA.

Nedsatt njurfunktion

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

med kreatininclearance understigande 40 ml/min vid baslinjen (beräknad med Cockcroft-Gaults ekvation) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Interaktioner

Tofacitinib är inte en inhibitor eller inducerare av CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4) och är inte en hämmare av UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 eller UGT2B7). Tofacitinib är inte en hämmare av MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eller MRP vid kliniskt meningsfulla koncentrationer.

Jämförelse av farmakokinetik för formuleringarna depottablett respektive filmdragerad tablett

Tofacitinib 11 mg depottabletter en gång dagligen har visat farmakokinetisk likvärdighet (AUC och C_{max}) jämfört med tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Tofacitinibs karcinogena potential bedömdes i en 6-månadersstudie av karcinogenicitet hos rasH2-transgena möss och en 2-årsstudie av karcinogenicitet hos råttor. Tofacitinib var inte karcinogent hos möss vid exponeringar upp till 38 eller 19 gånger den kliniska exponeringen vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Godartade interstitiella testikelstumörer (Leydigcellstumörer) observerades hos råttor. Godartade Leydigcellstumörer hos råttor sätts inte i samband med någon risk för Leydigcellstumörer hos människa. Hibernom (malignitet i brun fettvävnad) observerades hos honråttor vid eller över exponeringar på 83 eller 41 gånger den kliniska nivån vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Godartade tymom observerades hos honråttor vid exponeringar motsvarande 187 eller 94 gånger den kliniska exponeringsnivån vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

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

effekter på benutvecklingen hos hanar eller honor vid exponeringar som liknar de som uppnås med godkända doser hos människor.

I studier på juvenila djur observerades inga tofacitinib-relaterade fynd som tyder på en högre känslighet hos den pediatrika populationen jämfört med vuxna. I fertilitetsstudien på juvenila råttor fanns inga tecken på utvecklingstoxicitet, inga effekter på könsmognad och inga tecken på reproduktionstoxicitet (parning och fertilitet) kunde konstateras efter könsmognad. I en 1-månadsstudie på juvenila råttor och en 39-veckorsstudie på juvenila apor sågs tofacitinib-relaterade effekter på immunologiska och hematologiska parametrar som överensstämde med JAK1/3- och JAK2-hämning. Dessa effekter var reversibla och överensstämde med de som också observerats hos vuxna djur vid snarlika exponeringar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

sorbitol (E420)
hydroxietylcellulosa
kopovidon
magnesiumstearat

Filmdragering

cellulosaacetat
hydroxipropylcellulosa (E643)
hypromellos (E464)
titandioxid (E171)
triacetin
röd järnoxid (E172)

Tryckfärg

shellack (E904)
ammoniumhydroxid (E527)
propylenglykol (E1520)
svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med 2 påsar kiselgel som torkmedel och med barnskyddande lock av polypropen, innehållande 30 eller 90 depottabletter.

Blisterfolie av aluminiumfolie/PVC-film med aluminiumbaksida innehållande 7 depottabletter i varje. Varje förpackning innehåller 28 eller 91 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 mars 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 04 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2023

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller tofacitinibcitrat motsvarande 1 mg tofacitinib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje ml oral lösning innehåller 2,39 mg propylenglykol.

Varje ml oral lösning innehåller 0,9 mg natriumbensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tofacitinib är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (reumatoid faktorpositiv [RF+] eller reumatoid faktornegativ [RF-] polyartrit och utvidgad oligoartrit) samt juvenil psoriasisartrit (PsA) hos patienter från 2 års ålder som inte fått tillräckligt behandlingssvar vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD).

Tofacitinib kan ges i kombination med metotrexat (MTX) eller som monoterapi vid intolerans mot MTX eller om fortsatt behandling med MTX är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Tofacitinib kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat (MTX).

Rekommenderad dos till patienter från 2 års ålder är baserad på följande vikt-kategorier:

Tabell 1: Tofacitinibdos för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil PsA från två års ålder

Kroppsvikt (kg)	Dosering
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oral lösning) två gånger dagligen
20 - < 40	4 mg (4 ml oral lösning) två gånger dagligen
≥ 40	5 mg (5 ml oral lösning eller 5 mg filmdragerad tablett) två gånger dagligen

Patienter som väger ≥ 40 kg och som behandlas med tofacitinib 5 ml oral lösning två gånger dagligen kan gå över till tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen. Patienter som väger mindre än 40 kg kan inte byta från tofacitinib oral lösning.

Dosjustering

Ingen dosjustering är nödvändig vid kombinationsbehandling med MTX.

Behandlingsavbrott och utsättning

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring observeras inom 18 veckor efter att behandling med tofacitinib har påbörjats. Fortsatt behandling ska noga utvärderas på nytt för en patient som inte visar klinisk förbättring inom denna tidsram.

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

Behandlingsavbrott kan behövas för hantering av dosrelaterade onormala laboratorievärden såsom lymfopeni, neutropeni och anemi. Som beskrivs i tabell 2, 3 och 4 nedan görs rekommendationerna för tillfälligt behandlingsavbrott eller permanent avbrytande av behandling beroende på svårighetsgraden av onormala laboratorievärden (se avsnitt 4.4).

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

Tabell 2: Lågt absolut lymfocytal

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

Behandling bör inte påbörjas till pediatrika patienter med ett absolut neutrofilal (B-neutrofiler) som understiger $1,2 \times 10^9/l$.

Tabell 3: Lågt absolut neutrofilital

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

Behandling bör inte påbörjas till pediatrika patienter med ett hemoglobinvärde som understiger 100 g/l.

Tabell 4: Lågt hemoglobinvärde

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

Interaktioner

Den totala dagliga tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen eller viktbaserad motsvarighet en gång dagligen till patienter som får 5 mg filmdragerade tabletter eller viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen för patienter som får potenta hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (t.ex. ketokonazol) och för patienter som samtidigt får ett eller flera läkemedel som leder till både måttlig hämning av CYP3A4 och potent hämning av CYP2C19 (t.ex. flukonazol) (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för tofacitinib oral lösning har inte fastställts för äldre.

Nedsatt leverfunktion

Tabell 5: Dosjustering vid nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion	Klassificering	Dosjustering för oral lösning vid nedsatt leverfunktion
Lindrig	Child-Pugh A	Ingen dosjustering behövs.
Måttlig	Child-Pugh B	Dosen ska minskas till 5 mg eller viktbaserad motsvarighet en gång dagligen i de fall den indicerade

		dosen vid normal leverfunktion är 5 mg eller viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).
Grav	Child-Pugh C	Tofacitinib ska inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Tabell 6: Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population (barn under 2 års ålder)

Säkerhet och effekt för tofacitinib för barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Tofacitinib oral lösning ska administreras med hjälp av den medföljande flaskadaptern som ska tryckas in i flaskhalsen och den orala doseringsprutan.

Tofacitinib ges peroralt, med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Tofacitinib ska endast ges till följande patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ:

- patienter som är 65 år eller äldre
- patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer (såsom patienter som är eller har varit rökare under lång tid)
- patienter med malignitet-relaterade riskfaktorer (t.ex. nuvarande malignitet eller anamnes på malignitet)

Kombinerat med andra behandlingar

Tofacitinib har inte studerats och ska undvikas i kombination med läkemedel som TNF-antagonister, interleukin-1R-antagonister (IL-1R), IL-6R-antagonister, anti-CD20 monoklonala antikroppar, IL-17-

antagonister, IL-12/IL-23-antagonister, anti-integriner, selektiva modulerare av co-stimulering och potenta immunsuppressiva medel t.ex. azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin och takrolimus på grund av eventuellt ökad immunsuppression och ökad risk för infektion.

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

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

Venös tromboembolism (VTE)

Allvarliga VTE-händelser, däribland lungemboli (PE), varav vissa med dödlig utgång, och djup ventrombos (DVT) har observerats hos patienter som tar tofacitinib. I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning sågs en dosberoende ökad risk för VTE med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.8 och 5.1).

I en explorativ post hoc-analys i denna studie observerades fall med efterföljande VTE hos patienter med riskfaktorer för VTE oftare hos tofacitinib-behandlade patienter som vid 12 månaders behandling hade en D-dimernivå $\geq 2 \times \text{ULN}$ jämfört med patienterna med en D-dimernivå $< 2 \times \text{ULN}$. Detta fynd sågs inte hos patienter som behandlades med TNF-hämmare. Det låga antalet VTE-händelser och den begränsade tillgången till D-dimertest (som endast analyserats vid baslinjen, månad 12 och vid studiens slut) begränsar tolkningen av fyndet. Hos de patienter som inte fick någon VTE under studien var de genomsnittliga D-dimernivåerna signifikant lägre vid månad 12 än vid baslinjen i samtliga behandlingsarmar. D-dimernivåer på $\geq 2 \times \text{ULN}$ vid månad 12 observerades dock hos cirka 30 % av patienterna utan efterföljande VTE-händelser, vilket tyder på en begränsad specificitet för D-dimertestet i denna studie.

För patienter med riskfaktorer för MACE eller malignitet (se även avsnitt 4.4 "Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)" och "Maligniteter") ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ.

Hos patienter med andra riskfaktorer för VTE än riskfaktorer för MACE eller malignitet ska tofacitinib användas med försiktighet. Andra riskfaktorer för VTE än riskfaktorer för MACE eller malignitet innefattar tidigare VTE, patienter som genomgår en större operation, immobilisering, användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonbehandling samt ärftlig koagulationsstörning. Under behandling med tofacitinib ska patienterna utvärderas regelbundet i syfte att bedöma förändringar av risken för VTE.

Hos patienter med RA och kända riskfaktorer för VTE ska testning av D-dimernivåerna efter cirka 12 månaders behandling övervägas. Om D-dimervärdet är $\geq 2 \times \text{ULN}$ ska det bekräftas att den kliniska nyttan överväger riskerna innan beslut om fortsatt behandling med tofacitinib fattas.

Patienter med tecken och symtom på VTE ska bedömas omedelbart och tofacitinib ska sättas ut hos patienter med misstänkt VTE, oavsett dos eller indikation.

Retinal ventrombos

Retinal ventrombos har rapporterats hos patienter som behandlas med tofacitinib (se avsnitt 4.8). Patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de får symtom som tyder på retinal ventrombos.

Allvarliga infektioner

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

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

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

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

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

Eftersom infektionsincidensen generellt är högre hos äldre och hos diabetiker ska försiktighet iaktas vid behandling av äldre patienter och diabetespatienter (se avsnitt 4.8). För patienter som är 65 år eller äldre ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ (se avsnitt 5.1).

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

Tuberkulos

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

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

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

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

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

Virusreaktivering

Virusreaktivering och fall av herpes virus-reaktivering (t.ex. herpes zoster) har observerats hos patienter som får tofacitinib (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlas med tofacitinib tycks risken för herpes zoster vara högre hos:

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

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

Allvarliga kardiovaskulära händelser (inklusive hjärtinfarkt)

Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) har observerats hos patienter som tar tofacitinib.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad incidens av hjärtinfarkter med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitten 4.8 och 5.1). Till patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid och patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Maligniteter och lymfoproliferativ sjukdom

Tofacitinib kan påverka patientens försvar mot maligniteter.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad incidens av maligniteter, särskilt NMSC, lungcancer och lymfom, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitten 4.8 och 5.1).

NMSC, lungcancer och lymfom hos patienter som behandlas med tofacitinib har också observerats i andra kliniska studier och efter godkännande för försäljning.

Andra maligniteter hos patienter som behandlas med tofacitinib observerades i kliniska studier och efter godkännande för försäljning, bland annat bröstcancer, melanom, prostatacancer och pankreascancer.

Till patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid och patienter med andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande malignitet eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp som behandlats med lyckat resultat) bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för samtliga patienter, särskilt dem som löper ökad risk för hudcancer (se tabell 7 i avsnitt 4.8).

Interstitiell lungsjukdom

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

Gastrointestinal perforation

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

Frakturer

Frakturer har observerats hos patienter som behandlas med tofacitinib.

Tofacitinib ska användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för frakturer, som exempelvis äldre, kvinnor och patienter som använder kortikosteroider, oavsett indikation och dosering.

Leverenzym

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

Överkänslighet

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

Laboratorieparametrar

Lymfocyter

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

Neutrofiler

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

Hemoglobin

Behandling med tofacitinib har satts i samband med lägre hemoglobinnivåer. Tofacitinib bör inte sättas in till vuxna patienter vars hemoglobinvärde understiger 90 g/l och inte heller till pediatrika patienter vars hemoglobinvärde understiger 100 g/l. Hemoglobinvärdet ska kontrolleras inför insättning, efter 4 till

8 veckors behandling och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på hemoglobinvärdet finns i avsnitt 4.2.

Kontroll av lipider

Behandling med tofacitinib visade samband med förhöjda lipidvärden t.ex. totalt kolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Maximala effekter observerades i allmänhet inom 6 veckor. Lipidvärdena ska kontrolleras 8 veckor efter insättning av tofacitinib. Patienterna ska behandlas i enlighet med kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi. Förhöjt totalt kolesterol och LDL-kolesterol i samband med tofacitinib-behandling kan med statinbehandling återgå till utgångsvärdena.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter initiering av tofacitinib hos patienter som får diabetesläkemedel. Om hypoglykemi uppkommer kan det bli nödvändigt att justera dosen diabetesläkemedel.

Vaccinationer

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

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

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

Innehåll av hjälpämnen

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 2,39 mg propylenglykol per ml.

Nedan följer exempel på exponering av propylenglykol baserat på dagliga doser (se avsnitt 4.2):

- En dos på 3,2 mg XELJANZ 1 mg/ml oral lösning två gånger dagligen administrerad till ett barn som väger 10 kg till < 20 kg skulle medföra en exponering av propylenglykol på 1,53 mg/kg/dag.
- En dos på 4 mg XELJANZ 1 mg/ml oral lösning två gånger dagligen administrerad till ett barn som väger 20 kg till < 40 kg skulle medföra en exponering av propylenglykol på 0,96 mg/kg/dag.
- En dos på 5 mg XELJANZ 1 mg/ml oral lösning två gånger dagligen administrerad till ett barn som väger \geq 40 kg skulle medföra en exponering av propylenglykol på 0,60 mg/kg/dag.

Natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 0,9 mg natriumbensoat per ml.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

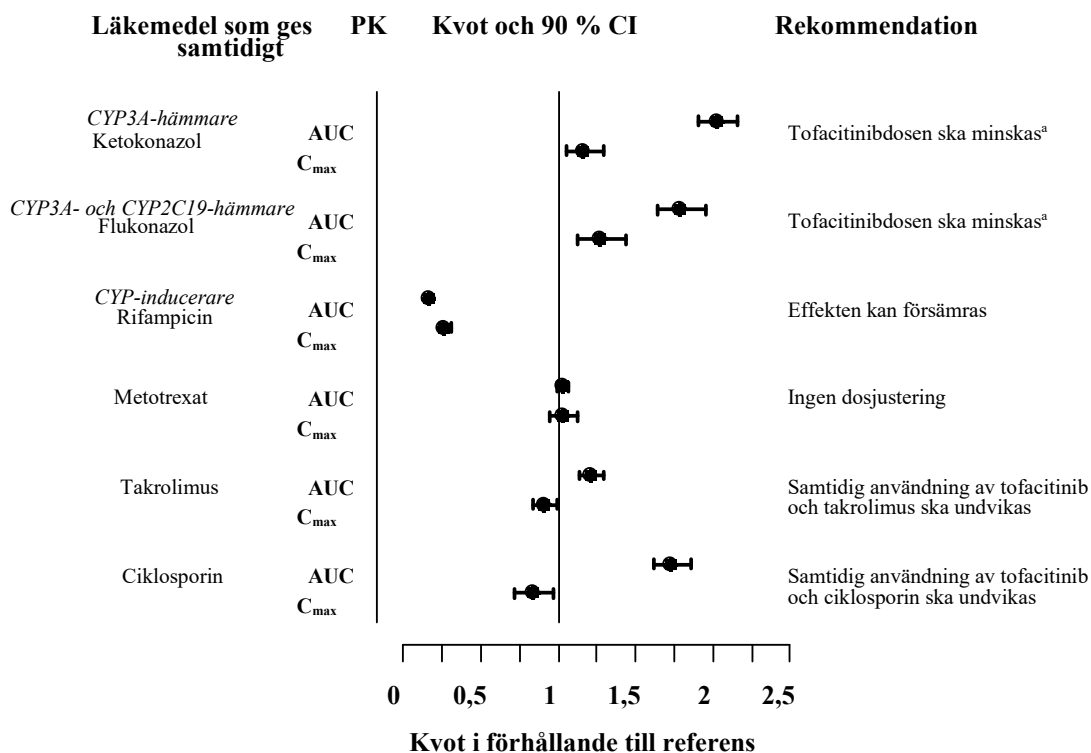
Möjlig inverkan av andra läkemedel på tofacitinibs farmakokinetik (PK)

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

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

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

Figur 1. Andra läkemedels inverkan på tofacitinibs farmakokinetik



Obs! Referensgruppen fick enbart tofacitinib.

^a Tofacitinib-dosen ska minskas till 5 mg filmdragerad tablett en gång dagligen eller viktbaserad motsvarighet som oral lösning till patienter som får 5 mg eller viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Möjlig inverkan av tofacitinib på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts för vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Fertila kvinnor/preventivmedel till kvinnor

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

Amning

Det är okänt om tofacitinib utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Tofacitinib utsöndras i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3).

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Reumatoid artrit

De vanligaste allvarliga biverkningarna var svåra infektioner (se avsnitt 4.4). I populationen för bedömning av långtidssäkerhet vid alla exponeringar var de vanligaste allvarliga infektionerna som rapporterades med tofacitinib pneumoni (1,7 %), herpes zoster (0,6 %), urinvägsinfektion (0,4 %), cellulit (0,4 %), divertikulit (0,3 %) och blindtarmsinflammation (0,2 %). Bland opportunistiska infektioner rapporterades tuberkulos och andra mykobakteriella infektioner, cryptococcus, histoplasmos, esofageal kandidos, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirusinfektion, BK-virusinfektioner och listerios med tofacitinib. Vissa patienter fick spridd snarare än lokaliserad sjukdom. Andra allvarliga infektioner

som inte rapporterats i kliniska studier kan också förekomma (t.ex. koccidioidomykos).

De oftast rapporterade biverkningarna under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebokontrollerade eller metotrexatkontrollerade kliniska studierna var huvudvärk (3,9 %), övre luftvägsinfektion (3,8 %), viral övre luftvägsinfektion (3,3 %), diarré (2,9 %), illamående (2,7 %) och hypertoni (2,2 %).

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebo- eller metotrexatkontrollerade studierna var 3,8 % för patienter som tog tofacitinib. De infektioner som oftast ledde till behandlingsavbrott under de första 3 månaderna i kontrollerade kliniska studier var herpes zoster (0,19 %) och pneumoni (0,15 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan har rapporterats i kliniska studier av vuxna patienter med RA, PsA och UC och redovisas per organsystem och frekvenskategori, den senare definierad som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom respektive frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 7: Biverkningar

Organsystem	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Pneumoni Influensa Herpes zoster Urinvägsinfektion Sinuit Bronkit Nasofaryngit Faryngit	Tuberkulos Divertikulit Pyelonefrit Cellulit Herpes simplex Gastroenterit, virusorsakad Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Disseminerad TB Bakteriemi <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni Pneumokock-pneumoni Bakteriell pneumoni Cytomegalovirus-infektion Bakteriell artrit	Tuberkulos i centrala nervsystemet Kryptokockmenigit Nekrotiserande fasciit Encefalit Stafylokockbakteriemi Infektion med <i>Mycobacterium avium</i> -komplex Atypisk mykobakterieinfektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Lungcancer Hudcancer av icke-melanomtyp	Lymfom		
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni Anemi	Leukopeni Neutropeni			
Immunsystemet					Överkänslighet* Angioödem* Urtikaria*
Metabolism och nutrition		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar		Insomni			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesi			
Hjärtat		Hjärtinfarkt			
Blodkärl	Hypertoni	Venös trombo- embolism**			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Dyspné Svullna bihålör			
Magtarmkanalen	Buksmärtor Kräkningar Diarré Illamående Gastrit Dyspepsi				
Lever och gallvägar		Hepatisk steatos Förhöjda leverenzymmer Förhöjda transaminaser Förhöjt gamma-glutamyl transferas	Onormala leverfunktions- prover		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Erytem Klåda			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Ledsvullnad Tendonit	Muskuloskeletala smärtor		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Pyrexia Trötthet			
Undersökningar	Förhöjt kreatin- fosfokinas i blodet	Förhöjt blodkreatinin Förhöjt blodkolesterol Förhöjt LDL Viktökning			
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer		Ligamentskada Muskelsträckning			

* Spontan rapporteringsdata

** Venös tromboembolism innefattar lungemboli, DVT och retinal ventrombos

Beskrivning av valda biverkningar

Venös tromboembolism

Reumatoid artrit

I en stor (N = 4 362), randomiserad säkerhetsstudie som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär (CV) riskfaktor, observerades en ökad och dosberoende incidens av VTE hos patienter som

behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 5.1). Majoriteten av dessa händelser var allvarliga och några ledde till döden. Incidensen (95 % KI) av lungemboli med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare var 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) respektive 0,06 (0,01–0,17) patienter med händelser per 100 patientår. Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för lungemboli 2,93 (0,79; 10,83) och 8,26 (2,49; 27,43) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 10 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Hos patienter som behandlades med tofacitinib där lungemboli observerades hade majoriteten (97 %) riskfaktorer för VTE.

Infektioner totalt

Reumatoid artrit

I kontrollerade kliniska fas 3-studier var infektionsfrekvensen under månad 0–3 hos patienter som fick tofacitinib som monoterapi i doserna 5 mg två gånger dagligen (totalt 616 patienter) och 10 mg två gånger dagligen (totalt 642 patienter) 16,2 % (100 patienter) respektive 17,9 % (115 patienter), jämfört med 18,9 % (23 patienter) i placebogruppen (totalt 122 patienter). I kontrollerade kliniska fas 3-studier där patienterna bakgrundsbehandlades med DMARD var infektionsfrekvensen under månad 0–3 hos patienter som fick tofacitinib i doserna 5 mg två gånger dagligen (totalt 973 patienter) och 10 mg två gånger dagligen (totalt 969 patienter) plus DMARD, 21,3 % (207 patienter) respektive 21,8 % (211 patienter), jämfört med 18,4 % (103 patienter) i placebo plus DMARD-gruppen (totalt 559 patienter).

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

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

Allvarliga infektioner

Reumatoid artrit

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

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

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor,

observerades en dosberoende ökning av allvarliga infektioner med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.4).

Incidensen (95 % KI) för allvarliga infektioner för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare var 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) respektive 2,44 (2,02; 2,92) patienter med händelser per 100 patientår. Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för allvarliga infektioner 1,17 (0,92; 1,50) och 1,48 (1,17; 1,87) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Virusreakivering

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en ökning av herpes zoster-händelser hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med dem som behandlades med TNF-hämmare. Incidensen (95 % KI) för herpes zoster för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare var 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) respektive 1,18 (0,90; 1,52) patienter med händelser per 100 patientår.

Laboratorietester

Lymfocyter

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

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

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

Neutrofiler

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

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

Leverenzymtester

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

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

höjningar som översteg 3 x ULN hos 1,65 %, 0,41 % respektive 0 % hos patienterna som fick placebo respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

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

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

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

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

I en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor, observerades ALAT-ökningar större än eller lika med 3 x ULN hos 6,01 %, 6,54 % och 3,77 % av de patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. ASAT-ökningar större än eller lika med 3 x ULN observerades hos 3,21 %, 4,57 % och 2,38 % av de patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare.

Lipider

Förhöjda lipidvärden (totalt kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider) analyserades först 1 månad efter initiering av tofacitinib i de kontrollerade dubbelblinda kliniska studierna vid RA. Vid denna tidpunkt kunde ökning observeras som därefter höll sig stabila.

Förändring av lipidvärdena från baslinjen och fram till studiens slut (6–24 månader) i de kontrollerade kliniska studierna vid RA sammanfattas nedan:

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

När tofacitinib satts ut återgick lipidvärdena till baslinjevärdena.

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

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

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

Nedan sammanfattas förändringarna avseende lipidparametrar från baslinjen till 24 månader i en stor (N = 4 362) randomiserad säkerhetsstudie, som genomfördes efter godkännandet för försäljning på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor:

- Genomsnittligt LDL-kolesterol ökade med 13,80 %, 17,04 % och 5,50 % vid månad 12 hos patienterna som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. Månad 24 var ökningen 12,71 %, 18,14 % respektive 3,64 %.
- Genomsnittligt HDL-kolesterol ökade med 11,71 %, 13,63 % och 2,82 % vid månad 12 hos patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. Månad 24 var ökningen 11,58 %, 13,54 % respektive 1,42 %.

Hjärtinfarkt

Reumatoid artrit

I en stor (N=4 362) randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, var incidensen (95 % KI) för hjärtinfarkt utan dödlig utgång för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) respektive 0,16 (0,07; 0,31) patienter med händelser per 100 patientår. Få dödliga hjärtinfarkter rapporterades med liknande frekvens hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitten 4.4 och 5.1). Studien krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år.

Maligniteter exklusive NMSC

Reumatoid artrit

I en stor (N=4 362) randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, var incidensen (95 % KI) för lungcancer för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) respektive 0,13 (0,05; 0,26) patienter med händelser per 100 patientår (se avsnitten 4.4 och 5.1). Studien krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år.

Incidensen (95 % KI) för lymfom för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare var 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) respektive 0,02 (0,00; 0,10) patienter med händelser per 100 patientår (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Pediatrik population

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil PsA

Biverkningarna hos JIA-patienter i det kliniska utvecklingsprogrammet överensstämde i typ och frekvens med de som sågs hos vuxna RA-patienter, med undantag för vissa infektioner (influensa, faryngit, sinuit, virusinfektion) och gastrointestinala eller allmänna symtom (buksmärta, illamående, kräkningar, pyrexia, huvudvärk, hosta), vilka var vanligare i den pediatrika JIA-populationen. MTX var det vanligaste samtidigt använda csDMARD (av de 157 patienter som stod på csDMARD vid dag 1 tog 156 MTX). Data om tofacitinibs säkerhetsprofil vid samtidig användning av andra csDMARD är otillräckliga.

Infektioner

I den dubbelblinda delen av den pivotala fas 3-prövningen (studie JIA-I) var infektion den vanligast rapporterade biverkningen (44,3 %). Infektionerna var i allmänhet av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

I den sammanslagna säkerhetspopulationen hade 7 patienter allvarliga infektioner under behandling med tofacitinib inom rapporteringsperioden (upp till 28 dagar efter den sista dosen av studieläkemedlet), vilket motsvarar en incidens på 1,92 patienter med händelser per 100 patientår: pneumoni, epiduralt empyem (med sinusit och subperiosteal abscess), pilonidalcysta, blindtarmsinflammation, pyelonefrit till följd av escherichia, abscess i arm eller ben samt urinvägsinfektion.

I den sammanslagna säkerhetspopulationen hade 3 patienter icke allvarliga herpes zoster-händelser inom rapporteringsintervallet, vilket motsvarar en incidens på 0,82 patienter med händelser per 100 patientår. En (1) ytterligare patient hade en händelse med allvarlig herpes zoster utanför rapporteringsintervallet.

Hepatiska händelser

Patienter i den pivotala JIA-studien var tvungna att ha ASAT och ALAT-värden 1,5 gånger under den övre normalgränsen (ULN) för att kunna delta i studien. I den sammanslagna säkerhetspopulationen fanns 2 patienter med förhöjda ALAT-värden ≥ 3 gånger ULN vid 2 besök i följd. Ingen av händelserna uppfyllde kriterier enligt Hys lag. Båda patienter stod på bakgrundsbehandling med MTX och i samtliga fall upphörde händelsen efter utsättning av MTX och permanent utsättning av tofacitinib.

Laboratorietester

Förändringar i laboratorietester hos JIA-patienter i det kliniska utvecklingsprogrammet överensstämde med de som sågs hos vuxna RA-patienter. Patienter i den pivotala JIA-studien var tvungna att ha ett trombocytantal $\geq 100 \times 10^9/l$ för att kunna delta i studien. Följaktligen finns det inte någon information tillgänglig för JIA-patienter med ett trombocytantal $< 100 \times 10^9/l$ före behandlingsstart med tofacitinib.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Tofacitinib är en potent, selektiv hämmare av januskinas (JAK) familjen. I enzymanalyser hämmar tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 och i mindre utsträckning TyK2. Däremot hämmar tofacitinib i liten grad

andra kinaser i människans genom. I humana celler hämmar tofacitinib främst signaleringen från heterodimera cytokinreceptorer som associerar med JAK3 och/eller JAK1, med funktionell selektivitet framför cytokinreceptorer som signalerar via par av JAK2. Hämmningen av JAK1 och JAK3 av tofacitinib försvagar signalerna från interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) och typ I- och II-interferon, vilket leder till modulering av det immunologiska och inflammatoriska svaret.

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

Studier av vaccin

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk respons

Fas 3-programmet med tofacitinib mot JIA bestod av en nu slutförd fas 3-studie (JIA-I-studien [A3921104]) och en pågående förlängningsstudie av långtidsbehandling (LTE) (A3921145). I dessa studier ingick följande JIA-undergrupper: patienter med antingen RF-positiv eller RF-negativ polyartrit, utvidgad oligoartrit, systemisk JIA med aktiv artrit och utan pågående systemiska symtom (benämnda pJIA-datamängder) samt två separata undergrupper av patienter med juvenil PsA och entesit-relaterad artrit (ERA). Effektpopulationen för pJIA inkluderar dock endast undergrupper med antingen RF-positiv eller RF-negativ polyartrit eller utvidgad oligoartrit. Ofullständiga resultat har setts i undergruppen av patienter med systemisk JIA med aktiv artrit och utan pågående systemiska symtom. Patienter med juvenil PsA är inkluderade som en separat effektundergrupp. ERA-patienter är inte inkluderade i effektanalysen.

Alla patienter som kunde delta i JIA-I-studien fick obblindat tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen eller en viktbaserad motsvarighet som tofacitinib oral lösning två gånger dagligen i 18 veckor (run-in-fas). Patienter som uppnådde minst ett JIA ACR30-svar i slutet av den öppna fasen randomiserades (1:1) till att få antingen aktivt tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter eller tofacitinib oral lösning, eller placebo i den 26 veckor långa dubbelblinda placebokontrollerade fasen. Patienter som inte uppnådde ett JIA ACR30-svar i slutet av den öppna run-in-fasen eller som fick ett enstaka sjukdomsskov vid någon tidpunkt fick avbryta sitt deltagande i studien. Totalt 225 patienter inkluderades i den öppna run-in-fasen. Av dessa var 173 (76,9 %) berättigade till randomisering till den dubbelblinda fasen för att få antingen aktivt tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter eller tofacitinib oral lösning som viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen (n=88) eller placebo (n=85). Det var 58 (65,9 %) patienter som ingick i tofacitinibgruppen och 58 (68,2 %) patienter som ingick i placebogruppen som tog MTX under den dubbelblinda fasen, vilket var tillåtet men inte ett krav enligt protokollet.

133 patienter med pJIA [RF-positiv eller RF-negativ polyartrit och utvidgad oligoartrit] och 15 patienter med juvenil PsA randomiserades till studiens dubbelblindade fas och inkluderades i effektanalysen som presenteras nedan.

Tecken och symtom

En betydligt mindre andel av patienter med pJIA i studien JIA-I som behandlats med tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen eller viktbaserad motsvarighet av tofacitinib oral lösning två gånger dagligen fick skov vecka 44 jämfört med patienter som behandlats med placebo. En betydligt större andel patienter med pJIA som behandlats med tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter eller tofacitinib oral lösning uppnådde JIA ACR30-, 50- och 70-svar jämfört med patienter som behandlats med placebo vecka 44 (tabell 8).

Förekomsten av sjukdomsskov och JIA ACR30/50/70-resultat var fördelaktigare för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i jämförelse med placebo för RF-positiv polyartrit, RF-negativ polyartrit, utvidgad oligoartrit samt jPSA JIA-subtyper och överensstämde med de som observerats för den totala studiepopulationen.

Förekomsten av sjukdomsskov och JIA ACR30/50/70-resultat var fördelaktigare för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i jämförelse med placebo för pJIA-patienter som fick tofacitinib 5 mg två gånger dagligen med samtidig MTX-användning dag 1 [n = 101 (76 %)] och de som fick tofacitinib som monoterapi [n = 32 (24 %)]. Dessutom var förekomsten av sjukdomsskov och JIA ACR30/50/70-resultat fördelaktigare för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen jämfört med placebo för såväl pJIA-patienter som fått tidigare behandling med bDMARD [n=39 (29 %)] som bDMARD-naiva patienter [n=94 (71 %)].

Hos patienter med pJIA var JIA ARC30-svaret vecka 2 i run-in-fasen för JIA-I-studien 45,03 %.

Tabell 8: Primära och sekundära effektmått hos patienter med pJIA vecka 44* i JIA-I-studien (alla p-värden < 0,05)

Primärt effektmått (kontrollerat för typ I-fel)	Behandlingsgrup p	Förekomst	Skillnad (%) jämfört med placebo (95 % KI)
Förekomst av sjukdomsskov	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67)	28 %	-24,7 [-40,8; -8,5]
	Placebo (N=66)	53 %	
Sekundära effektmått (kontrollerade för typ I-fel)	Behandlingsgrup p	Svarsfrekvens	Skillnad (%) jämfört med placebo (95 % KI)
JIA ACR30	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67)	72 %	24,7 [8,50; 40,8]
	Placebo (N=66)	47 %	
JIA ACR50	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67)	67 %	20,2 [3,72; 36,7]
	Placebo (N=66)	47 %	
JIA ACR70	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67)	55 %	17,4 [0,65; 34,0]
	Placebo (N=66)	38 %	
Sekundära effektmått (kontrollerade för typ I-fel)	Behandlingsgrup p	LS-medelvärde (SEM)	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
Förändring från dubbelblind baslinje i CHAQ Disability Index	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 [-0,22; -0,01]
	Placebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = childhood health assessment questionnaire; KI = konfidensintervall; JIA = juvenil idiopatisk artrit; LS = least squares (minsta kvadrat); n = antal patienter med observationer under besöket; N = totalt antal patienter; SEM = standard error of the mean (standardfel för medelvärdet)

* Den 26 veckor långa dubbelblinda fasen sträcker sig från vecka 18 till vecka 44 på och efter randomiseringsdagen.

Effektmått som kontrollerats för typ I-fel testas i följande ordning: sjukdomsskov, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ Disability Index.

I den dubbelblinda fasen visade alla komponenter av JIA ACR-svaret större förbättring från den öppna baslinjen (dag 1) vid vecka 24, respektive vecka 44 för patienter med pJIA som behandlats med tofacitinib oral lösning doserat som 5 mg två gånger dagligen eller som viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen jämfört med de som fick placebo i JIA-I-studien.

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Förändringar i fysisk funktion i JIA-I-studien mättes med CHAQ Disability Index. Den genomsnittliga förändringen från den dubbelblinda baslinjen i CHAQ Disability Index hos patienter med pJIA var betydligt lägre för tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen eller tofacitinib oral lösning som viktbaserad motsvarighet två gånger dagligen jämfört med placebo vid vecka 44 (tabell 8). Den genomsnittliga förändringen från den dubbelblinda baslinjen i CHAQ Disability Index-resultaten var fördelaktigare för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen i jämförelse med placebo för RF-positiv polyartrit, RF-negativ polyartrit, utvidgad oligoartrit och jPSA JIA-subtyper samt överensstämde med förändringarna i den totala studiepopulationen.

Långsiktig kontrollerade säkerhetsdata vid reumatoid artrit

Studien ORAL Surveillance (A3921133) var en stor (N=4 362), randomiserad, aktivt kontrollerad studie för att övervaka säkerheten efter marknadsintroduktionen hos patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor (kardiovaskulära riskfaktorer definieras som: aktiv rökare, hypertoni, diabetes mellitus, familjeanamnes på prematur kranskärslsjukdom, anamnes på kranskärslsjukdom som inkluderar anamnes på revaskulariseringsingrepp, koronar bypassoperation, hjärtinfarkt, hjärtstillestånd, instabil angina, akut koronart syndrom samt förekomst av extraartikulär sjukdom associerad med reumatoid artrit, t.ex. knutor, Sjögrens syndrom, anemi vid kronisk sjukdom, lungmanifestationer). Majoriteten (mer än 90 %) av patienterna i tofacitinibgruppen som var nuvarande eller tidigare rökare hade rökt mer än 10 år med en mediantid på 35,0 respektive 39,0 år. Patienterna skulle stå på en stabil dos metotrexat vid inträdet i studien. Dosjustering var tillåten under studien.

Patienterna randomiserades öppet till tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller en TNF-hämmare (TNF-hämmaren var antingen etanercept 50 mg en gång i veckan eller adalimumab 40 mg varannan vecka) i förhållandet 1:1:1. De co-primära effektmåten var bedömda maligniteter exklusive NMSC och bedömda större, oönskade kardiovaskulära händelser (MACE); kumulativ incidens och statistisk bedömning av effektmåten var blindade. Studien var en händelsestyrd studie som också krävde att minst 1 500 patienter följdes under 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen stoppades och patienterna fick gå över till 5 mg två gånger dagligen på grund av en dosberoende signal för venös tromboembolism (VTE). För patienter i behandlingsarmen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen analyserades de data som samlades in före och efter dosbytet i deras ursprungliga randomiserade behandlingsgrupp.

Studien uppfyllde inte kriteriet för likvärdighet (non-inferiority) avseende den primära jämförelsen av de kombinerade tofacitinibdoserna med TNF-hämmare eftersom den övre gränsen för det 95-procentiga KI för riskkvot (HR) överskred det i förväg specificerade kriteriet för likvärdighet på 1,8 för bedömda MACE och bedömda maligniteter exklusive NMSC.

Resultaten för bedömda MACE, bedömda maligniteter exklusive NMSC och andra utvalda händelser anges nedan.

MACE (inklusive hjärtinfarkt) och venös tromboembolism (VTE)

En ökning av hjärtinfarkt utan dödlig utgång sågs hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. En dosberoende ökning av VTE-händelser observerades hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 9: Incidens och riskkvot för MACE, hjärtinfarkt och venös tromboembolism

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^a	Kombinerad tofacitinib^b	TNF-hämmare (TNFi)
MACE^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Dödlig hjärtinfarkt^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	0,00 (0,00; oändlig mängd)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Hjärtinfarkt utan dödlig utgång^c				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	
VTE^d				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,33 (0,19; 0,53)	0,70 (0,49; 0,99)	0,51 (0,38; 0,67)	0,20 (0,10; 0,37)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,66 (0,76; 3,63)	3,52 (1,74; 7,12)	2,56 (1,30; 5,05)	
PE^d				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,17 (0,08; 0,33)	0,50 (0,32; 0,74)	0,33 (0,23; 0,46)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	2,93 (0,79; 10,83)	8,26 (2,49; 27,43)	5,53 (1,70; 18,02)	
DVT^d				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,21 (0,11; 0,38)	0,31 (0,17; 0,51)	0,26 (0,17; 0,38)	0,14 (0,06; 0,29)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,54 (0,60; 3,97)	2,21 (0,90; 5,43)	1,87 (0,81; 4,30)	

^a I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen till följd av en studiemodifiering.

^b Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

^c Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 60 dagar efter behandlingsavbrott.

^d Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

Förkortningar: MACE = större, oönskade kardiovaskulära händelser; VTE = venös tromboembolism; PE = lungemboli; DVT = djup ventrombos; TNF = tumörnekrosfaktor; IR = incidens (incidence rate); HR = riskkvot (hazard ratio) och KI = konfidensintervall.

Följande prediktiva faktorer för utveckling av hjärtinfarkt (med och utan dödlig utgång) identifierades med hjälp av en multivariat Cox-modell med bakåtselektion: ålder ≥ 65 år, man, nuvarande eller tidigare rökare, patienter som har diabetes och anamnes på kranskärslsjukdom (som inkluderar hjärtinfarkt, kranskärslsjukdom, stabil angina pectoris eller kranskärslsinsgrepp) (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Maligniteter

En ökning av maligniteter exklusive NMSC, särskilt lungcancer och lymfom, samt en ökning av NMSC sågs hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Tabell 10: Incidens och riskkvot för maligniteter^a

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^b	Kombinerad tofacitinib^c	TNF inhibitor (TNFi)
Maligniteter exklusive NMSC				
IR (95% KI) per 100 patientår	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% KI) jämfört med TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Lungcancer				
IR (95% KI) per 100 patientår	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% KI) jämfört med TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymfom				
IR (95% KI) per 100 patientår	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% KI) jämfört med TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	
NMSC				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,61 (0,41; 0,86)	0,69 (0,47; 0,96)	0,64 (0,50; 0,82)	0,32 (0,18; 0,52)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,90 (1,04; 3,47)	2,16 (1,19; 3,92)	2,02 (1,17; 3,50)	

^a För maligniteter exklusive NMSC, lungcancer och lymfom, baserat på händelser som inträffade under behandling eller efter behandlingsavbrott fram till studiens slut. För NMSC baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

^b I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen som resultat av en studiemodifiering.

^c Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

Förkortningar: NMSC = icke-melanom hudcancer; TNF = tumörnekrosfaktor; IR = incidens (incidence rate); HR = riskkvot (hazard ratio) och KI = konfidensintervall

Följande prediktiva faktorer för utveckling av maligniteter exklusive NMSC identifierades med hjälp av en multivariat Cox-modell med bakåtselktion: ålder ≥ 65 år och nuvarande eller tidigare rökare (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Mortalitet

Ökad mortalitet observerades hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. Mortalitet berodde främst på kardiovaskulära händelser, infektioner och maligniteter.

Tabell 11: Incidens och riskkvot för mortalitet^a

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^b	Kombinerad tofacitinib^c	TNF-hämmare (TNFi)
Mortalitet (oavsett orsak)				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,50 (0,33; 0,74)	0,80 (0,57; 1,09)	0,65 (0,50; 0,82)	0,34 (0,20; 0,54)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,49 (0,81; 2,74)	2,37 (1,34; 4,18)	1,91 (1,12; 3,27)	
Dödliga infektioner				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,08 (0,02; 0,20)	0,18 (0,08; 0,35)	0,13 (0,07; 0,22)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,30 (0,29; 5,79)	3,10 (0,84; 11,45)	2,17 (0,62; 7,62)	
Dödliga CV-händelser				

IR (95 % KI) per 100 patientår	0,25 (0,13; 0,43)	0,41 (0,25; 0,63)	0,33 (0,23; 0,46)	0,20 (0,10; 0,36)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	1,26 (0,55; 2,88)	2,05 (0,96; 4,39)	1,65 (0,81; 3,34)	
Dödliga maligniteter				
IR (95 % KI) per 100 patientår	0,10 (0,03; 0,23)	0,00 (0,00; 0,08)	0,05 (0,02; 0,12)	0,02 (0,00; 0,11)
HR (95 % KI) jämfört med TNFi	4,88 (0,57; 41,74)	0 (0,00; oändlig mängd)	2,53 (0,30; 21,64)	

^a Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 28 dagar efter behandlingsavbrott.

^b I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen som resultat av en studiemodifiering.

^c Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

Förkortningar: TNF = tumörnekrosfaktor, IR = incidens (incidence rate), HR = riskkvot (hazard ratio), KI = konfidensintervall, CV = kardiovaskulära.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption och distribution

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

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

Metabolism och eliminering

Eliminering av tofacitinib sker till cirka 70 % genom metabolism i levern och 30 % genom utsöndring via njurarna av moderssubstanten. Metabolismen av tofacitinib sker främst via CYP3A4 med ett mindre bidrag från CYP2C19. I en studie på människa utförd med radiomärkt läkemedel återfanns 65 % av den totala cirkulerande radioaktiviteten i oförändrad aktiv substans, medan resterande 35 % återfanns i 8 metaboliter där var och en stod för mindre än 8 % av den totala radioaktiviteten. Alla metaboliter har observerats i djurarter och antas ha mer än 10 gånger lägre potens än tofacitinib för hämning av JAK1/3. Inga tecken på stereokonversion i prover från människa detekterades. Den farmakologiska aktiviteten hos tofacitinib tillskrivs modernmolekylen. *In vitro* är tofacitinib ett substrat för MDR1, men inte för "breast cancer resistance protein" (BCRP), OATP1B/1B3 eller OCT1/2.

Nedsatt njurfunktion

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

med kreatininclearance understigande 40 ml/min vid baslinjen (beräknad med Cockcroft-Gaults ekvation) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Interaktioner

Tofacitinib är inte en hämmare eller inducerare av CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4) och är inte en hämmare av UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 eller UGT2B7). Tofacitinib är inte en hämmare av MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eller MRP vid kliniskt meningsfulla koncentrationer.

Farmakokinetik hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Populationsfarmakokinetisk analys baserad på resultat från både tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen och den viktbaserade motsvarigheten för tofacitinib oral lösning två gånger dagligen tyder på att både clearance och distributionsvolym för tofacitinib minskar med minskade kroppsvikt hos JIA-patienter. Tillgängliga data visar att det inte förelåg några kliniskt relevanta skillnader i tofacitinibexponering (AUC), baserat på ålder, etniskt ursprung, kön, patienttyp eller sjukdomens svårighetsgrad vid baslinjen. Interindividuell variabilitet (% variationskoefficient) (AUC) uppskattades till cirka 24 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Tofacitinibs karcinogena potential bedömdes i en 6-månadersstudie av karcinogenicitet hos rasH2-transgena möss och en 2-årsstudie av karcinogenicitet hos råtta. Tofacitinib var inte karcinogent hos möss vid exponeringar upp till 38 eller 19 gånger den kliniska exponeringen vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Godartade interstitiella testikelstumörer (Leydigcellstumörer) observerades hos råtta. Godartade Leydigcellstumörer hos råtta sätts inte i samband med någon risk för Leydigcellstumörer hos människa. Hibernom (malignitet i brun fettvävnad) observerades hos honråttor vid eller över exponeringar på 83 eller 41 gånger den kliniska nivån vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen. Godartade tymom observerades hos honråttor vid exponeringar motsvarande 187 eller 94 gånger den kliniska exponeringsnivån vid 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

Tofacitinib visades vara teratogent hos råtta och kanin och ha effekter på honråttors fertilitet (färre antal dräktigheter, färre gulkroppar, implantationsställen och livsdugliga foster, samt ökning av tidiga resorptioner) och förlossning, samt på den peri-/postnatala utvecklingen. Tofacitinib hade inga effekter på

handjurens fertilitet, spermernas motilitet eller spermiekoncentrationen. Tofacitinib utsöndrades i mjölk hos lakterande råttor vid koncentrationer på ungefär det dubbla jämfört med koncentrationerna i serum 1–8 timmar efter administrering. I studier utförda på juvenila råttor och apor sågs inga tofacitinib-relaterade effekter på benutvecklingen hos hanar eller honor vid exponeringar som liknar de som uppnås med godkända doser hos människor.

I studier på juvenila djur observerades inga tofacitinib-relaterade fynd som tyder på en högre känslighet hos den pediatrika populationen jämfört med vuxna. I fertilitetsstudien på juvenila råttor fanns inga tecken på utvecklingstoxicitet, inga effekter på könsmodnaden och inga tecken på reproduktionstoxicitet (parning och fertilitet) kunde konstateras efter könsmodnaden. I en 1-månadsstudie på juvenila råttor och en 39-veckorsstudie på juvenila apor sågs tofacitinib-relaterade effekter på immunologiska och hematologiska parametrar som överensstämde med JAK1/3- och JAK2-hämning. Dessa effekter var reversibla och överensstämde med de som också observerats hos vuxna djur vid snarlika exponeringar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vindruvssmak (innehåller propylenglykol [E1520], glycerin [E422] och naturliga smakämnen)
Saltsyra
Mjölksyra (E270)
Renat vatten
Natriumbensoat (E211)
Sukralos (E955)
Xylitol (E967)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet:

Ska kastas 60 dagar efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalflaskan och originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Vita 250 ml-flaskor av HDPE innehållande 240 ml oral lösning med barnskyddande lock av polypropen och ett PP-inlägg förseglad med värmeinduktionsförseglad aluminiumfolie, samt en 5 ml oral doseringsspruta med graderingar för 3,2 ml, 4 ml och 5 ml.

Behållarens förslutningssystem omfattar också en flaskadapter av lågdensitetspolypropen (LDPE) som ska tryckas in i flaskhalsen.

Förpackningsstorlek: Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter som ska tryckas in i flaskhalsen och en oral doseringsspruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1178/015

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 mars 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 04 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2023

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lanseringen av XELJANZ i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning

komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och eventuella andra aspekter av programmet, med nationell behörig myndighet. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal som avser att förskriva XELJANZ, i varje medlemsstat där XELJANZ marknadsförs, har försetts med ett utbildningspaket.

Huvudsyftet med programmet är att öka medvetenheten om riskerna med produkten, särskilt när det gäller allvarliga infektioner, venös tromboembolism (djup ventrombos [DVT] och lungemboli), kardiovaskulär risk (exklusive hjärtinfarkt), hjärtinfarkt, herpes zoster, tuberkulos (TB) och andra opportunistiska infektioner, malignitet (inklusive lymfom och lungcancer), gastrointestinala perforationer, interstitiell lungsjukdom, och laboratorieavvikelser.

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

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patient

- **Utbildningsmaterial för läkare** ska innehålla:
 - Produktresumé
 - Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
 - Checklista för förskrivare
 - Patientkort
 - En hänvisning till webbplatsen med utbildningsmaterialet och patientkort

- **Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande huvuddelar:
 - Relevant information om de risker som tas upp i riskminimeringsåtgärderna (t.ex. allvarlighetsgrad, svårighetsgrad, frekvens, tid till debut, biverkningarnas reversibilitet)
 - Uppgifter om den population som löper större risk fås genom riskminimeringsåtgärden (d.v.s. kontraindikationer, riskfaktorer, ökad risk med interaktioner med vissa läkemedel)
 - Uppgifter om populationer med högre risk för VTE, kardiovaskulär risk inklusive hjärtinfarkt och malignitet (inklusive lymfom och lungcancer)
 - Uppgifter om användningen av XELJANZ hos patienter som är 65 år eller äldre, inklusive information om särskilda risker i denna population (t.ex. allvarliga infektioner, hjärtinfarkt, malignitet och mortalitet oavsett orsak) och information om hur riskerna med tofacitinib för patienter som är 65 år eller äldre ska minimeras inom den kliniska vården, d.v.s. rekommendationen om att endast använda tofacitinib till patienter som är 65 år eller äldre om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ
 - Uppgifter om hur man minimerar de risker som uppges i riskminimeringsåtgärderna genom lämplig övervakning och omhändertagande (d.v.s. vem som ska få läkemedlet, vad man ska göra, vad man inte ska göra, och vem som troligtvis påverkas enligt olika scenarier, som när man ska begränsa eller stoppa förskrivning/administrering, hur man administrerar läkemedlet, när man ska öka/minska dosen enligt laboriemätningar, tecken och symtom)
 - Uppgifter om hur risken för VTE, kardiovaskulär risk inklusive hjärtinfarkt samt malignitet (inklusive lymfom, lungcancer och NMSC) ska minimeras inom den kliniska vården, d.v.s.
 - VTE: Tofacitinib ska användas med försiktighet till patienter med kända riskfaktorer för VTE.
 - MACE och hjärtinfarkt: Hos patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit långtidsrökare och patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ
 - Maligniteter: Hos patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit långtidsrökare och patienter med andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande

malignitet eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp som behandlats med lyckat resultat) ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ

- Dosering för underhållsbehandling vid ulcerös kolit: Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling rekommenderas inte hos patienter med ulcerös kolit som har kända riskfaktorer för VTE, MACE eller malignitet, utom i de fall då det inte finns någon lämplig alternativ behandling
- Huvudbudskap att förmedla vid rådgivning till patienter
- Instruktion om hur man ska hantera eventuella biverkningar
- Information om BSRBR-, ARTIS-, RABBIT-, BIODABASER-, UC-registren, samt registren för polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA) och juvenil psoriasisartrit och vikten av att bidra till dessa
- Vaccinationsprogrammet som ska slutföras före behandling eftersom det rekommenderas att levande vacciner inte ges samtidigt som tofacitinib

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

- Tester som ska genomföras under den inledande screeningen och underhållsbehandlingen av patienten
- Vaccinationsprogrammet ska ha slutförts före behandling
- En specifik påminnelse om att patienten ska ha informerats om och vara införstådd med att tofacitinib är kontraindicerat under graviditet och amning, samt att fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med tofacitinib och i minst 4 veckor efter den sista dosen
- Att nytta-risk med tofacitinib ska diskuteras med patienten och att ett patientkort ska överlämnas till och diskuteras med patienten
- Viktiga sjukdomstillstånd där försiktighet bör iakttas när XELJANZ administreras och förhållanden där XELJANZ inte bör administreras
- Vägledning för att minimera risken för kardiovaskulära händelser inklusive hjärtinfarkt samt malignitet (inklusive lymfom, lungcancer och NMSC), d.v.s.
 - MACE och hjärtinfarkt: Hos patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit långtidsrökare och patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer ska tofacitinib endast ges om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ
 - Maligniteter: Hos patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit långtidsrökare och patienter med andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande malignitet eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp som behandlats med lyckat resultat) ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ
 - Vägledning om att tofacitinib ska ges till patienter 65 år eller äldre endast om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ
- Lista på läkemedel som inte är förenliga med samtidig behandling med XELJANZ
- Nödvändigheten av att diskutera riskerna med användning av XELJANZ med patienterna, särskilt när det gäller mortalitet oavsett orsak, infektioner, venös tromboembolism (djup ventrombos [DVT] och lungemboli), kardiovaskulär risk (exklusive hjärtinfarkt), hjärtinfarkt, herpes zoster, tuberkulos (TB) och andra opportunistiska infektioner, malignitet (inklusive lymfom och lungcancer), gastrointestinala perforationer, interstitiell lungsjukdom, och laboratorieavvikelser
- Behovet av att övervaka tecken och symtom och laboratorieavvikelser för tidig identifiering av de ovannämnda riskerna

- **Patientkortet ska innehålla följande huvudbudskap:**

- Varning till läkare som behandlar patienten vid olika tillfällen, även vid nödsituationer, att patienten använder XELJANZ

- Att behandling med XELJANZ kan öka risken för infektioner, maligniteter (inklusive lungcancer, lymfom) och icke-melanom hudcancer
 - Att patienter bör informera hälso- och sjukvårdspersonal om de planerar att få något vaccin eller bli gravid
 - Tecken eller symtom på följande risker och/eller när man bör kontakta en läkare: infektioner, venös tromboembolism (djup ventrombos [DVT] och lungemboli), hjärtinfarkt, herpes zoster-reakivering, maligniteter (inklusive lungcancer, lymfom), icke-melanom hudcancer, förhöjda transaminaser och risken för läkemedelsinducerad leverskada, gastrointestinal perforation, interstitiell lungsjukdom, ökad immunosuppression när XELJANZ används i kombination med biologiska läkemedel och immunosuppressiva inklusive nedbrytande ämnen av B-lymfocyter, ökad risk för biverkningar när XELJANZ ges i kombination med metotrexat, effekter på graviditet och foster, användning vid amning, påverkan på effekt av vaccinationer och användning av levande/försvagade vacciner
 - Läkarens kontaktuppgifter
- **Webbplatsen** skall innehålla:
 - Undervisningsmaterial
 - Patientkort
- **Patientens informationspaket** ska innehålla:
 - Bipacksedel
 - Patientkort
 - Bruksanvisning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL 5 MG BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter
tofacitinib

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

Varje tablett innehåller 5 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
182 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

XELJANZ 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 5 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 5 mg tabletter
tofacitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (innehavarens logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ 5 MG BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter
tofacitinib

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

Varje tablett innehåller 5 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

XELJANZ 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL 10 MG BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter
tofacitinib

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

Varje tablett innehåller 10 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter
112 filmdragerade tabletter
182 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

XELJANZ 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 10 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 10 mg tabletter
tofacitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (innehavarens logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ 10 MG BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter
tofacitinib

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

Varje tablett innehåller 10 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

XELJANZ 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL 11 MG BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 11 mg depottabletter
tofacitinib

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

Varje depottablett innehåller 11 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol (E420). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 depottabletter
91 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Får inte krossas, delas eller tuggas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Tas en gång dagligen

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ AVNÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1178/012 28 depottabletter
EU/1/17/1178/013 91 depottabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XELJANZ 11 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 11 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 11 mg depottabletter
tofacitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (som logotyp för MT-innehavaren)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån, Tis, Ons, Tor, Fre, Lör, Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ 11 MG BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 11 mg depottabletter
tofacitinib

2. FÖRTECKNING ÖVER AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 11 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sorbitol (E420). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 depottabletter
90 depottabletter
2 påsar kiselgel som torkmedel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Får ej krossas, delas eller tuggas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Tas en gång dagligen
Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1178/010 30 depottabletter
EU/1/17/1178/011 90 depottabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XELJANZ 11 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning
tofacitinib

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

Varje ml oral lösning innehåller 1 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller propylenglykol (E1520), natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

240 ml oral lösning

En flaska med oral lösning, en flaskadapter som ska tryckas in i flaskhalsen samt en oral doseringspruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Kasta flaskan 60 dagar efter första öppnandet.
Datum för öppnande:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalflaskan och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ AVNÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1178/015

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

XELJANZ 1 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT TILL FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning
tofacitinib

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

Varje ml oral lösning innehåller 1 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller propylenglykol (E1520), natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

240 ml oral lösning
En flaska med oral lösning, en flaskadapter som ska tryckas in i flaskhalsen samt en oral doseringspruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Kasta flaskan 60 dagar efter första öppnandet.
Datum för öppnande:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalflaskan och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ AVNÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1178/015

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

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

PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter tofacitinib

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad XELJANZ är och vad det används för

XELJANZ är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen tofacitinib.

XELJANZ används för att behandla följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit
- psoriasisartrit
- ulcerös kolit
- ankyloserande spondylit
- polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit

Reumatoid artrit

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

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

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

Psoriasisartrit

XELJANZ används för att behandla vuxna patienter med en sjukdom som kallas psoriasisartrit. Detta är en inflammatorisk ledsjukdom som ofta förekommer i samband med psoriasis. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få ett annat läkemedel för att behandla din psoriasisartrit. Om

behandlingen inte fungerar tillräckligt bra eller om du inte tål läkemedlet kan du få XELJANZ för att minska tecken och symtom på aktiv psoriasisartrit och förbättra din förmåga att utföra vardagliga aktiviteter.

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

Ankyloserande spondylit

XELJANZ används för att behandla en sjukdom som kallas ankyloserande spondylit. Det är en inflammatorisk sjukdom i ryggraden.

Om du har ankyloserande spondylit kan du till en början behandlas med andra läkemedel. Om behandlingen inte fungerar tillräckligt bra kommer du att behandlas med XELJANZ. XELJANZ kan minska ryggsmärta och förbättra den fysiska förmågan, vilket kan göra det lättare att utföra vardagliga aktiviteter och öka livskvaliteten.

Ulcerös kolit

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

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit

XELJANZ används hos patienter från 2 års ålder för att behandla aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, en kronisk sjukdom som främst orsakar smärta och svullnad i lederna.

XELJANZ används också hos patienter från 2 års ålder för att behandla juvenil psoriasisartrit, en inflammatorisk ledsjukdom som ofta förekommer i samband med psoriasis.

XELJANZ kan användas tillsammans med metotrexat när tidigare behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller juvenil psoriasisartrit inte fungerat tillräckligt bra eller inte tålde. XELJANZ kan också användas som enda läkemedel i de fall du inte tål metotrexat eller om behandling med metotrexat är olämplig för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar XELJANZ

Ta inte XELJANZ

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar XELJANZ:

- om du tror du har en infektion eller har symtom på en infektion som feber, svettningar, frossa, muskelsmärta, hosta, andfåddhet, slembildning eller förändring av redan befintlig slembildning, viktminskning, varm, rodnad eller smärtande hud eller sår på kroppen, svårt att svälja eller smärtor vid sväljning, diarré eller magsmärta, sveda vid urinering eller urinering oftare än normalt, uttalad trötthet
- om du har någon sjukdom som ökar risken för infektion (t.ex. diabetes, hiv/AIDS eller svagt immunförsvar)
- om du har någon typ av infektion, just nu behandlas för en infektion, eller om du har infektioner som hela tiden återkommer. Tala omedelbart om för läkaren om du inte mår bra. XELJANZ kan

minska kroppens försvar mot infektioner och kan göra en redan befintlig infektion värre eller öka risken att få en ny infektion

- om du har eller tidigare har haft tuberkulos eller har varit i nära kontakt med någon med tuberkulos. Läkaren testar dig för tuberkulos innan du börjar ta XELJANZ och upprepar eventuellt testet under behandlingen
- om du har någon kronisk lungsjukdom
- om du har problem med levern
- om du har eller har haft hepatit B eller hepatit C (virus som påverkar levern). Viruset kan bli aktivt när du tar XELJANZ. Det kan hända att läkaren tar blodprover för att kontrollera om du har hepatit innan du påbörjar behandlingen med XELJANZ och medan du tar XELJANZ.
- om du är 65 år eller äldre, om du någonsin har haft någon typ av cancer, samt om du är eller har varit rökare. XELJANZ kan öka risken att få vissa cancertyper. Cancer i de vita blodkropparna, lungcancer och andra typer av cancer (t.ex. bröstcancer, hudcancer, prostatacancer och bukspottkörtelcancer) har förekommit hos patienter som behandlas med XELJANZ. Om du utvecklar cancer samtidigt som du behandlas med XELJANZ kommer din läkare att överväga att eventuellt stoppa XELJANZ-behandlingen
- om du har en känd risk för frakturer, t.ex. om du är 65 år eller äldre, är kvinna eller tar kortikosteroider (t.ex. prednison)
- fall av icke-melanom hudcancer har setts hos patienter som tar XELJANZ. Din läkare kan rekommendera att du genomgår regelbundna hudundersökningar när du tar XELJANZ. Tala om för din läkare om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga hudförändringar ändrar utseende.
- om du har haft divertikulit (en typ av inflammation i tjocktarmen) eller sår i magsäck eller tarmar (se avsnitt 4)
- om du har problem med njurarna
- om du planerar att vaccinera dig, tala med läkaren. Vissa typer av vacciner ska inte ges när man tar XELJANZ. Innan du börjar ta XELJANZ ska du ha ett fullgott skydd enligt alla vaccinationsrekommendationer. Din läkare avgör om du behöver vaccineras mot bältros (herpes zoster).
- om du har problem med hjärtat, högt blodtryck eller högt kolesterolvärde, samt om du är eller har varit rökare.

Det har förekommit rapporter om att patienter som har behandlats med XELJANZ har utvecklat blodproppar i lungorna eller venerna. Din läkare kommer att bedöma din risk att utveckla blodproppar i lungorna och venerna och avgöra om XELJANZ är lämpligt för dig. Om du redan har haft problem med utveckling av blodproppar i lungorna och venerna eller har en ökad risk för att utveckla detta (till exempel om du är gravt överviktig, om du har cancer eller hjärtproblem, diabetes, har haft en hjärtattack (under de senaste 3 månaderna), nyligen har genomgått en större operation, om du använder hormonella preventivmedel/får hormonersättningsbehandling, om du eller en nära släkting har en koagulationsrubbing), om du är äldre eller om du röker eller har rökt tidigare, kan din läkare besluta att XELJANZ inte är lämpligt för dig.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar plötslig andfåddhet eller andningssvårigheter, bröstsmärtor eller smärta i övre delen av ryggen, svullnad i ett ben eller en arm, smärta eller ömhet i ett ben eller rodnad eller onormal färg på ett ben eller en arm när du tar XELJANZ eftersom det kan vara tecken på en propp i lungor eller vener.

Tala omedelbart med din läkare om du upplever akuta synförändringar (suddig syn, partiell eller fullständig synförlust), eftersom det kan vara ett tecken på blodproppar i ögonen.

Det har förekommit rapporter om att patienter som behandlats med XELJANZ har fått hjärtproblem, inklusive hjärtattack. Din läkare kommer att utvärdera din risk att utveckla ett hjärtproblem och bedöma om XELJANZ är lämpligt för dig. Tala genast med din läkare om du utvecklar tecken och symtom på en hjärtattack, inklusive svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg), andnöd, kallsvett, omtöckning eller plötslig yrsel.

Ytterligare prover för övervakning

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

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

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

Äldre

Frekvensen av infektioner, varav vissa kan vara allvarliga, är högre hos patienter som är 65 år eller äldre. Tala med läkaren så snart du märker några tecken eller symtom på infektion.

Patienter som är 65 år eller äldre kan löpa ökad risk för infektioner, hjärtattack och vissa typer av cancer. Din läkare kan besluta att XELJANZ inte är lämpligt för dig.

Patienter med asiatiskt ursprung

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

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

Barn och ungdomar

Säkerheten och nyttan med XELJANZ för barn har ännu inte fastställts hos patienter under 2 års ålder.

Andra läkemedel och XELJANZ

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

Tala om för läkaren om du har diabetes eller tar läkemedel för att behandla diabetes. Läkaren kan avgöra om du behöver mindre diabetesläkemedel när du tar tofacitinib.

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

- antibiotika såsom rifampicin, som används mot bakterieinfektioner
- flukonazol och ketokonazol, som används mot svampinfektioner.

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

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

Graviditet och amning

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

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

XELJANZ innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

XELJANZ innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar XELJANZ

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

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Den rekommenderade dosen får inte överskridas. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Reumatoid artrit

- Rekommenderad dos är 5 mg två gånger dagligen.

Psoriasisartrit

- Rekommenderad dos är 5 mg två gånger dagligen.

Om du har reumatoid artrit eller psoriasisartrit kan du i samråd med din läkare byta behandling mellan XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen och XELJANZ 11 mg depottablett en gång dagligen. Du kan börja med XELJANZ depottablett en gång dagligen, eller XELJANZ filmdragerade tabletter två gånger dagligen, dagen efter din sista dos av endera tablett. Du ska inte byta mellan XELJANZ filmdragerade tabletter och XELJANZ depottablett om inte läkaren säger att du ska göra det.

Ankyloserande spondylit

- Rekommenderad dos är 5 mg två gånger dagligen.
- Läkaren kan besluta att behandlingen med XELJANZ ska avbrytas om XELJANZ inte har gett effekt inom 16 veckor.

Ulcerös kolit

- Rekommenderad dos är 10 mg två gånger dagligen i 8 veckor, följt av 5 mg två gånger dagligen.
- Läkaren kan besluta att doseringen 10 mg två gånger dagligen ska förlängas i ytterligare 8 veckor (totalt 16 veckor), följt av 5 mg två gånger dagligen.
- Läkaren kan besluta att behandlingen med XELJANZ ska avbrytas om XELJANZ inte har gett effekt inom 16 veckor.

- För patienter som tidigare tagit biologiska läkemedel för behandling av ulcerös kolit (t.ex. läkemedel som blockerar aktiviteten hos tumörnekrosfaktorn i kroppen) och dessa läkemedel inte fungerade, kan läkaren besluta att öka din dos XELJANZ till 10 mg två gånger dagligen om du inte får ett tillräckligt behandlingssvar med 5 mg två gånger dagligen. Din läkare kommer att överväga de möjliga riskerna, och även risken för utveckling av blodproppar i lungorna eller venerna, samt möjliga fördelar för dig. Läkaren informerar dig om ifall detta gäller dig.
- Om din behandling avbryts kan det hända att läkaren beslutar att börja om på nytt med behandlingen.

Användning till barn och ungdomar

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit

- Rekommenderad dos är 5 mg två gånger dagligen för patienter som väger 40 kg eller mer.

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

Tofacitinib tabletter kan krossas och tas med vatten.

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

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

Om du har tagit för stor mängd av XELJANZ

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

Om du har glömt att ta XELJANZ

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

Om du slutar att ta XELJANZ

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

En del biverkningar kan vara allvarliga och kräva vård.

Biverkningar hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit överensstämde med de som setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit, med undantag för vissa infektioner (influenza, svalginflammation, bihåleinflammation, virusinfektion) och magtarmsbesvär eller allmänna symtom (buksmärta, illamående, kräkningar, feber, huvudvärk, hosta), vilka var vanligare hos barn med juvenil idiopatisk artrit.

Biverkningar som kan vara allvarliga

I sällsynta fall kan infektioner vara livshotande. Lungcancer, cancer i vita blodkroppar och hjärtattack har också rapporterats.

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

Tecken på allvarliga infektioner (vanliga) innefattar

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

Tecken på sår eller hål (perforationer) i magsäck (mindre vanliga) innefattar

- feber
- mag- eller buksmärter
- blod i avföringen
- oförklarliga förändringar av tarmvanorna.

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

Tecken på allergiska reaktioner (ingen känd frekvens) innefattar

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

Tecken på blodproppar i lungor eller vener eller ögon (mindre vanliga: venös tromboembolism) innefattar

- plötslig andfåddhet eller andningssvårigheter
- bröstsmärta eller smärta i övre delen av ryggen
- svullnad i ett ben eller en arm
- smärta eller ömhet i ett ben
- rodnad eller onormal färg på ett ben eller en arm
- akuta synförändringar.

Tecken på hjärtattack (mindre vanliga) innefattar

- svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg)
- andnöd
- kallsvett
- omtöckning eller plötslig yrsel.

Andra biverkningar som förekommit med XELJANZ räknas upp nedan.

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

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): lungecancer, tuberkulos, infektion i njurarna, hudinfektion, herpes simplex eller munsår (oral herpes), förhöjt blodkreatinin (kan vara tecken på problem med njurarna), förhöjt kolesterol (inklusive förhöjt LDL), feber, utmattning (trötthet), viktökning, uttorkning, muskelsträckning, seninflammation, ledsvullnad, ledstuckning, onormala känsselförnimmelser, svårt att sova, svullna bihålor, andfåddhet eller andningssvårigheter, hudrodnad, klåda, fettlever, smärtsam inflammation i små fickor i tarmslemhinnan (divertikulit), virusinfektioner, virusinfektioner i tarmen, vissa typer av hudcancer (ej melanom).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare): infektion i blodet (sepsis), lymfom (cancer i de vita blodkropparna), spridd tuberkulos i skelettet och andra organ, andra ovanliga infektioner, ledinfektioner, förhöjda leverenzymmer i blodet (tecken på leverproblem), värk i muskler och leder.

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

Generellt sågs färre biverkningar när XELJANZ användes ensamt än i kombination med metotrexat vid reumatoid artrit.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur XELJANZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret, burken eller kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

XELJANZ 5 mg filmdragerad tablett

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

XELJANZ 10 mg filmdragerad tablett

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter

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

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

XELJANZ 10 mg filmdragerade tabletter

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

België/Belgique/Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast 03/2023

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

XELJANZ 11 mg depottabletter tofacitinib

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad XELJANZ är och vad det används för

XELJANZ är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen tofacitinib.

XELJANZ används för att behandla följande inflammatoriska sjukdomar:

- reumatoid artrit
- psoriasisartrit
- ankyloserande spondylit

Reumatoid artrit

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

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

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

Psoriasisartrit

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

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

Ankyloserande spondylit

XELJANZ används för att behandla en sjukdom som kallas ankyloserande spondylit. Det är en inflammatorisk sjukdom i ryggraden.

Om du har ankyloserande spondylit kan du till en början behandlas med andra läkemedel. Om behandlingen inte fungerar tillräckligt bra kommer du att behandlas med XELJANZ. XELJANZ kan minska ryggsmärta och förbättra den fysiska förmågan, vilket kan göra det lättare att utföra vardagliga aktiviteter och öka livskvaliteten.

2. Vad du behöver veta innan du tar XELJANZ

Ta inte XELJANZ

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar XELJANZ:

- om du tror du har en infektion eller har symtom på en infektion som feber, svettningar, frossa, muskelsmärta, hosta, andfåddhet, slemmbildning eller förändring av redan befintlig slemmbildning, viktminskning, varm, rodnad eller smärtande hud eller sår på kroppen, svårt att svälja eller smärtor vid sväljning, diarré eller magsmärta, sveda vid urinering eller urinering oftare än normalt, uttalad trötthet
- om du har någon sjukdom som ökar risken för infektion (t.ex. diabetes, hiv/AIDS eller svagt immunförsvar)
- om du har någon typ av infektion, just nu behandlas för en infektion, eller om du har infektioner som hela tiden återkommer. Tala omedelbart med läkaren om du inte mår bra. XELJANZ kan minska kroppens försvar mot infektioner och kan göra en redan befintlig infektion värre eller öka risken att få en ny infektion
- om du har eller tidigare har haft tuberkulos eller har varit i nära kontakt med någon med tuberkulos. Läkaren testar dig för tuberkulos innan du börjar ta XELJANZ och upprepar eventuellt testet under behandlingen
- om du har någon kronisk lungsjukdom
- om du har problem med levern
- om du har eller har haft hepatit B eller hepatit C (virus som påverkar levern). Viruset kan bli aktivt när du tar XELJANZ. Det kan hända att läkaren tar blodprover för att kontrollera om du har hepatit innan du påbörjar behandlingen med XELJANZ och medan du tar XELJANZ.
- om du är 65 år eller äldre, om du någonsin har haft någon typ av cancer, samt om du är eller har varit rökare. XELJANZ kan öka risken att få vissa cancertyper. Cancer i de vita blodkropparna, lungcancer och andra typer av cancer (t.ex. bröstcancer, hudcancer, prostatacancer och bukspottkörtelcancer) har förekommit hos patienter som behandlas med XELJANZ. Om du utvecklar cancer samtidigt som du behandlas med XELJANZ kommer din läkare att överväga att eventuellt stoppa XELJANZ-behandlingen
- om du har en känd risk för frakturer, t.ex. om du är 65 år eller äldre, är kvinna eller tar kortikosteroider (t.ex. prednison)
- fall av icke-melanom hudcancer har setts hos patienter som tar XELJANZ. Din läkare kan rekommendera att du genomgår regelbundna hudundersökningar när du tar XELJANZ. Tala med

din läkare om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga hudförändringar ändrar utseende.

- om du har haft divertikulit (en typ av inflammation i tjocktarmen) eller sår i magsäck eller tarmar (se avsnitt 4)
- om du har problem med njurarna
- om du planerar att vaccinera dig, tala med läkaren. Vissa typer av vacciner ska inte ges när man tar XELJANZ. Innan du börjar ta XELJANZ ska du ha ett fullgott skydd enligt alla vaccinationsrekommendationer. Din läkare avgör om du behöver vaccineras mot bältros (herpes zoster).
- om du har problem med hjärtat, högt blodtryck eller högt kolesterolvärde, samt om du är eller har varit rökare
- om du har en förträngning i magtarmkanalen måste du tala om det för läkaren eftersom det har förekommit sällsynta fall med blockering i magtarmkanalen hos patienter som tagit andra läkemedel med liknande depottabletter
- när du tar XELJANZ 11 mg depottabletter kan det hända att du ser något i avföringen som liknar en tablett. Detta är det tomma skalet från depottabletten när läkemedlet har tagits upp av kroppen. Detta är något man förväntar sig och inget att oroa sig över.

Det har förekommit rapporter om att patienter som har behandlats med XELJANZ har utvecklat blodproppar i lungorna eller venerna. Din läkare kommer att bedöma din risk att utveckla blodproppar i lungorna och venerna och avgöra om XELJANZ är lämpligt för dig. Om du redan har haft problem med utveckling av blodproppar i lungorna och venerna eller har en ökad risk för att utveckla detta (till exempel om du är gravt överviktig, om du har cancer eller hjärtproblem, diabetes, har haft en hjärtattack (under de senaste 3 månaderna), nyligen har genomgått en större operation, om du använder hormonella preventivmedel/får hormonsättningsbehandling, om du eller en nära släkting har en koagulationsrubbnings), om du är äldre eller om du röker eller har rökt tidigare, kan din läkare besluta att XELJANZ inte är lämpligt för dig.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar plötslig andfäddhet eller andningssvårigheter, bröstsmärtor eller smärta i övre delen av ryggen, svullnad i ett ben eller en arm, smärta eller ömhet i ett ben eller rodnad eller onormal färg på ett ben eller en arm när du tar XELJANZ eftersom det kan vara tecken på en propp i lungor eller vener.

Tala omedelbart med din läkare om du upplever akuta synförändringar (suddig syn, partiell eller fullständig synförlust), eftersom det kan vara ett tecken på blodproppar i ögonen.

Det har förekommit rapporter om att patienter som behandlats med XELJANZ har fått hjärtproblem, inklusive hjärtattack. Din läkare kommer att utvärdera din risk att utveckla ett hjärtproblem och bedöma om XELJANZ är lämpligt för dig. Tala genast med din läkare om du utvecklar tecken och symtom på en hjärtattack, svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg), andnöd, kallsvett, omtöckning eller plötslig yrsel.

Ytterligare prover för övervakning

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

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

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

Äldre

Frekvensen av infektioner, varav vissa kan vara allvarliga, är högre hos patienter som är 65 år eller äldre. Tala med läkaren så snart du märker några tecken eller symtom på infektion.

Patienter som är 65 år eller äldre kan löpa ökad risk för infektioner, hjärtattack och vissa typer av cancer. Din läkare kan besluta att XELJANZ inte är lämpligt för dig.

Patienter med asiatiskt ursprung

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

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

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och XELJANZ

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

Tala om för läkaren om du har diabetes eller tar läkemedel för att behandla diabetes. Läkaren kan avgöra om du behöver mindre diabetesläkemedel när du tar tofacitinib.

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

- antibiotika såsom rifampicin, som används mot bakterieinfektioner
- flukonazol och ketokonazol, som används mot svampinfektioner.

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

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

Graviditet och amning

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

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

XELJANZ 11 mg depottablett innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller cirka 152 mg sorbitol per depottablett.

3. Hur du tar XELJANZ

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

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Den rekommenderade dosen får inte överskridas. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är en 11 mg depottablett en gång dagligen.

Försök att ta tablett (en 11 mg depottablett) vid samma tidpunkt varje dag, t.ex. på morgonen eller kvällen.

XELJANZ 11 mg depottabletter ska sväljas hela för att hela dosen ska avges på ett korrekt sätt. De får inte krossas, delas eller tuggas.

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

Om du har reumatoid artrit, psoriasisartrit eller ankyloserande spondylit kan du i samråd med din läkare byta behandling mellan XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen och XELJANZ 11 mg depottablett en gång dagligen. Du kan börja med XELJANZ depottablett en gång dagligen, eller XELJANZ filmdragerade tabletter två gånger dagligen, dagen efter din sista dos av endera tablett. Du ska inte byta mellan XELJANZ filmdragerade tabletter och XELJANZ depottablett om inte läkaren säger att du ska göra det.

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

Ankyloserande spondylit

- Läkaren kan besluta att behandlingen med XELJANZ ska avbrytas om XELJANZ inte har gett effekt inom 16 veckor.

Om du har tagit för stor mängd av XELJANZ

Om du har tagit för stor mängd av depottabletter ska du **omedelbart** berätta det för läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta XELJANZ

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd depottablett. Ta nästa 11 mg depottablett vid vanlig tid och fortsätt som tidigare.

Om du slutar att ta XELJANZ

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

En del biverkningar kan vara allvarliga och kräva vård.

Biverkningar som kan vara allvarliga

I sällsynta fall kan infektioner vara livshotande. Lungcancer, cancer i vita blodkroppar och hjärtattack har också rapporterats.

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

Tecken på allvarliga infektioner (vanliga) innefattar

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

Tecken på sår eller hål (perforationer) i magsäcken (mindre vanliga) innefattar

- feber
- mag- eller buksmärter
- blod i avföringen
- oförklarliga förändringar av tarmvanorna.

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

Tecken på allergiska reaktioner (ingen känd frekvens) innefattar

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

Tecken på blodproppar i lungor eller vener eller ögon (mindre vanliga: venös tromboembolism) innefattar

- plötslig andfåddhet eller andningssvårigheter
- bröstsmärta eller smärta i övre delen av ryggen
- svullnad i ett ben eller en arm
- smärta eller ömhet i ett ben
- rodnad eller onormal färg på ett ben eller en arm
- akuta synförändringar.

Tecken på hjärtattack (mindre vanliga) innefattar

- svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg)
- andnöd
- kallsvett
- omtöckning eller plötslig yrsel.

Andra biverkningar som förekommit med XELJANZ räknas upp nedan.

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

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): lungcancer, tuberkulos, infektion i njurarna, hudinfektion, herpes simplex eller munsår (oral herpes), förhöjt blodkreatinin (kan vara tecken på problem med njurarna), förhöjt kolesterol (inklusive förhöjt LDL), feber, utmattning (trötthet), viktökning, uttorkning, muskelsträckning, seninflammation, ledsvullnad, ledstukning, onormala känselöppningar, svårt att sova, svullna bihålor, andfäddhet eller andningssvårigheter, hudrodnad, klåda, fettlever, smärtsam inflammation i små fickor i tarmslemhinnan (divertikulit), virusinfektioner, virusinfektioner i tarmen, vissa typer av hudcancer (ej melanom).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare): infektion i blodet (sepsis), lymfom (cancer i de vita blodkropparna), spridd tuberkulos i skelettet och andra organ, andra ovanliga infektioner, ledinfektioner, förhöjda leverenzymmer i blodet (tecken på leverproblem), värk i muskler och leder.

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

Generellt sågs färre biverkningar när XELJANZ användes ensamt än i kombination med metotrexat vid reumatoid artrit.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur XELJANZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret, burken eller kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tofacitinib.
- Varje 11 mg depottablett innehåller 11 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).
- Övriga innehållsämnen är sorbitol (E420) (se avsnitt 2 ”XELJANZ 11 mg depottablett innehåller sorbitol”), hydroxietylcellulosa, kopovidon, magnesiumstearat, cellulosaacetat, hydroxipropylcellulosa (E463), hypromellos (E464), titandioxid (E171), triacetin, röd järnoxid (E172), shellack (E904), ammoniumhydroxid (E527), propylen glykol (E1520) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

XELJANZ 11 mg depottablett är en rosa och oval tablett.

Tabletterna finns i blisterkartor innehållande 7 tabletter. Varje förpackning innehåller 28 eller 91 tabletter. Tabletterna finns även i burkar med kiselgel som torkmedel och innehåller 30 eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg

België/Belgique/Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast 03/2023

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning tofacitinib

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad XELJANZ är och vad det används för

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen tofacitinib.

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning används hos patienter från 2 års ålder för att behandla aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, en kronisk sjukdom som främst orsakar smärta och svullnad i lederna.

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning används också hos patienter från 2 års ålder för att behandla juvenil psoriasisartrit, en inflammatorisk ledsjukdom som ofta förekommer i samband med psoriasis.

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning kan användas tillsammans med metotrexat när tidigare behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller juvenil psoriasisartrit inte fungerat tillräckligt bra eller inte tålde. XELJANZ 1 mg/ml oral lösning kan också användas som enda läkemedel i de fall du inte tål metotrexat eller om behandling med metotrexat är olämplig för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar XELJANZ

Ta inte XELJANZ

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar XELJANZ:

- om du tror du har en infektion eller har symtom på en infektion som feber, svettningar, frossa, muskelsmärta, hosta, andfåddhet, slemmbildning eller förändring av redan befintlig slemmbildning, viktnedgång, varm, rodnad eller smärtande hud eller sår på kroppen, svårt att svälja eller smärtor vid sväljning, diarré eller magsmärta, sveta vid urinering eller urinering oftare än normalt, uttalad trötthet
- om du har någon sjukdom som ökar risken för infektion (t.ex. diabetes, hiv/AIDS eller svagt immunförsvar)
- om du har någon typ av infektion, just nu behandlas för en infektion, eller om du har infektioner som hela tiden återkommer. Tala omedelbart med läkaren om du inte mår bra. XELJANZ kan minska kroppens försvar mot infektioner och kan göra en redan befintlig infektion värre eller öka risken att få en ny infektion
- om du har eller tidigare har haft tuberkulos eller har varit i nära kontakt med någon med tuberkulos. Läkaren testar dig för tuberkulos innan du börjar ta XELJANZ och upprepar eventuellt testet under behandlingen
- om du har någon kronisk lungsjukdom
- om du har problem med levern
- om du har eller har haft hepatit B eller hepatit C (virus som påverkar levern). Viruset kan bli aktivt när du tar XELJANZ. Det kan hända att läkaren tar blodprover för att kontrollera om du har hepatit innan du påbörjar behandlingen med XELJANZ och medan du tar XELJANZ.
- om du någonsin har haft någon typ av cancer, samt om du är eller har varit rökare. XELJANZ kan öka risken att få vissa cancertyper. Cancer i de vita blodkropparna, lungcancer och andra typer av cancer (t.ex. bröstcancer, hudcancer, prostatacancer och bukspottkörtelcancer) har förekommit hos patienter som behandlas med XELJANZ. Om du utvecklar cancer samtidigt som du behandlas med XELJANZ kommer din läkare att överväga att eventuellt stoppa XELJANZ-behandlingen.
- om du har en känd risk för frakturer, t.ex. om du är 65 år eller äldre, är kvinna eller tar kortikosteroider (t.ex. prednison)
- fall av icke-melanom hudcancer har setts hos patienter som tar XELJANZ. Din läkare kan rekommendera att du genomgår regelbundna hudundersökningar när du tar XELJANZ. Tala med din läkare om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga hudförändringar ändrar utseende.
- om du har haft divertikulit (en typ av inflammation i tjocktarmen) eller sår i magsäck eller tarmar (se avsnitt 4)
- om du har problem med njurarna
- om du planerar att vaccinera dig, tala med läkaren. Vissa typer av vacciner ska inte ges när man tar XELJANZ. Innan du börjar ta XELJANZ ska du ha ett fullgott skydd enligt alla vaccinationsrekommendationer. Din läkare avgör om du behöver vaccineras mot bältros (herpes zoster).
- om du har problem med hjärtat, högt blodtryck, högt kolesterolvärde, samt om du är eller har varit rökare.

Det har förekommit rapporter om att patienter som har behandlats med XELJANZ har utvecklat blodproppar i lungorna eller venerna. Din läkare kommer att bedöma din risk att utveckla blodproppar i lungorna och venerna och avgöra om XELJANZ är lämpligt för dig. Om du redan har haft problem med utveckling av blodproppar i lungorna och venerna eller har en ökad risk för att utveckla detta (till exempel om du är gravt överviktig, om du har cancer eller hjärtproblem, diabetes, har haft en hjärtattack (under de senaste 3 månaderna), nyligen har genomgått en större operation, om du använder hormonella preventivmedel/får hormonersättningsbehandling, om du eller en nära släkting har en koagulationsrubbnings), eller om du röker eller har rökt tidigare kan din läkare besluta att XELJANZ inte är lämpligt för dig.

Tala omedelbart med din läkare om du utvecklar plötslig andfåddhet eller andningssvårigheter, bröstsmärtor eller smärta i övre delen av ryggen, svullnad i ett ben eller en arm, smärta eller ömhet i ett

ben eller rodnad eller onormal färg på ett ben eller en arm när du tar XELJANZ eftersom det kan vara tecken på en propp i lungor eller vener.

Tala omedelbart med din läkare om du upplever akuta synförändringar (suddig syn, partiell eller fullständig synförlust), eftersom det kan vara ett tecken på blodproppar i ögonen.

Det har förekommit rapporter om att patienter som behandlats med XELJANZ har fått hjärtproblem, inklusive hjärtattack. Din läkare kommer att utvärdera din risk att utveckla ett hjärtproblem och bedöma om XELJANZ är lämpligt för dig. Tala genast med din läkare om du utvecklar tecken och symtom på en hjärtattack, inklusive svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg), andnöd, kallsvett, omtöckning eller plötslig yrsel.

Ytterligare prover för övervakning

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

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

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

Äldre

Säkerhet och effekt för tofacitinib 1 mg/ml oral lösning har inte fastställts för äldre.

Patienter med asiatiskt ursprung

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

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

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn som är yngre än 2 år.

Detta läkemedel innehåller propylenglykol och ska användas med försiktighet till patienter som är 2 år och äldre och endast på ordination av läkare (se ”XELJANZ innehåller propylenglykol”).

Andra läkemedel och XELJANZ

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

Tala om för läkaren om du har diabetes eller tar läkemedel för att behandla diabetes. Läkaren kan avgöra om du behöver mindre diabetesläkemedel när du tar tofacitinib.

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

- antibiotika såsom rifampicin, som används mot bakterieinfektioner
- flukonazol och ketokonazol, som används mot svampinfektioner.

XELJANZ rekommenderas inte tillsammans med läkemedel som hämmar immunsystemet, inklusive så kallade riktade biologiska (antikropps-) behandlingar, till exempel sådana som hämmar

tumörnekrosfaktor, interleukin-17, interleukin-12/interleukin-23, anti-integriner eller starka kemiska medel som sätter ned immunförsvaret såsom azatioprin, merkaptopurin, ciklosporin och takrolimus. Om du tar XELJANZ tillsammans med dessa läkemedel kan risken för biverkningar öka, inklusive risken för infektion.

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

Graviditet och amning

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

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

XELJANZ innehåller propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 2,39 mg propylenglykol per ml.

XELJANZ innehåller natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 0,9 mg natriumbensoat per ml.

XELJANZ innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar XELJANZ

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

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Den rekommenderade dosen får inte överskridas. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos till patienter från 2 års ålder är baserad på följande vikt-kategorier (se tabell 1).

Tabell 1: XELJANZ-dos för patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit från två års ålder

Kroppsvikt (kg)	Behandlingsschema
10 kg till under 20 kg	3,2 mg (3,2 ml oral lösning) två gånger dagligen
20 kg till under 40 kg	4 mg (4 ml oral lösning) två gånger dagligen
40 kg eller mer	5 mg (5 ml oral lösning eller 5 mg filmdragerad tablett) två gånger dagligen

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

Om du har polyartikulär juvenil idiopatisk artrit eller juvenil psoriasisartrit kan läkaren ändra din behandling från XELJANZ 5 ml oral lösning två gånger dagligen till XELJANZ 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen.

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

Försök att ta XELJANZ vid samma tidpunkt varje dag, t.ex. på morgonen eller kvällen.

Om du har tagit för stor mängd av XELJANZ

Om du har tagit för stor mängd av XELJANZ 1 mg/ml oral lösning ska du **omedelbart** berätta det för läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta XELJANZ

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

Om du slutar att ta XELJANZ

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

En del biverkningar kan vara allvarliga och kräva vård.

Biverkningar hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit överensstämde med de som setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit, med undantag för vissa infektioner (influenza, svalginflammation, bihåleinflammation, virusinfektion) och magtarmsbesvär eller allmänna symtom (buksmärta, illamående, kräkningar, feber, huvudvärk, hosta), vilka var vanligare hos barn med juvenil idiopatisk artrit.

Biverkningar som kan vara allvarliga

I sällsynta fall kan infektioner vara livshotande. Lungcancer, cancer i vita blodkroppar och hjärtattack har också rapporterats.

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

Tecken på allvarliga infektioner (vanliga) innefattar

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

Tecken på sår eller hål (perforationer) i magsäcken (mindre vanliga) innefattar

- feber
- mag- eller buksmärter
- blod i avföringen
- oförklarliga förändringar av tarmvanorna.

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

Tecken på allergiska reaktioner (ingen känd frekvens) innefattar

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

Tecken på blodproppar i lungor eller vener eller ögon (mindre vanliga: venös tromboembolism) innefattar

- plötslig andfåddhet eller andningssvårigheter
- bröstsmärta eller smärta i övre delen av ryggen
- svullnad i ett ben eller en arm
- smärta eller ömhet i ett ben
- rodnad eller onormal färg på ett ben eller en arm
- akuta synförändringar.

Tecken på hjärtattack (mindre vanliga) innefattar

- svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg)
- andnöd
- kallsvett
- omtöckning eller plötslig yrsel

Andra biverkningar som förekommit med XELJANZ räknas upp nedan.

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

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): lungcancer, tuberkulos, infektion i njurarna, hudinfektion, herpes simplex eller munsår (oral herpes), förhöjt blodkreatinin (kan vara tecken på problem med njurarna), förhöjt kolesterol (inklusive förhöjt LDL), feber, utmattning (trötthet), viktökning, uttorkning, muskelsträckning, seninflammation, ledsvullnad, ledstukning, onormala känselömmelser, svårt att sova, svullna bihålor, andfåddhet eller andningssvårigheter, hudrodnad, klåda, fettlever, smärtsam inflammation i små fickor i tarmslemhinnan (divertikulit), virusinfektioner, virusinfektioner i tarmen, vissa typer av hudcancer (ej melanom).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare): infektion i blodet (sepsis), lymfom (cancer i de vita blodkropparna), spridd tuberkulos i skelettet och andra organ, andra ovanliga infektioner, ledinfektioner, förhöjda leverenzzymer i blodet (tecken på leverproblem), värk i muskler och leder.

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

Generellt sågs färre biverkningar när XELJANZ användes ensamt än i kombination med metotrexat vid reumatoid artrit.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur XELJANZ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalflaskan och i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Kasta flaskan 60 dagar efter första öppnandet.

Använd inte detta läkemedel om lösningen visar synliga tecken på försämring.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tofacitinib.
- Varje ml innehåller 1 mg tofacitinib (som tofacitinibcitrat).
- Övriga innehållsämnen är vindruvssmak [innehåller propylenglykol (E1520) (se avsnitt 2 "XELJANZ innehåller propylenglykol"), glycerin (E422) och naturliga smakämnen], saltsyra, mjölksyra (E270), renat vatten, natriumbensoat (E211) (se avsnitt 2 "XELJANZ innehåller natriumbensoat och "XELJANZ innehåller natrium"), sukralos (E955) och xylitol (E967).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

XELJANZ 1 mg/ml oral lösning är en klar, färglös lösning.

1 mg/ml oral lösning tillhandahålls i vita 250 ml-flaskor av HDPE innehållande 240 ml lösning. Varje förpackning innehåller en HDPE-flaska, en flaskadapter som ska tryckas in i flaskhalsen och en oral doseringsspruta med graderingar för 3,2 ml, 4 ml och 5 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

**België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg**

België/Belgique/Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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.

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast 03/2023

Övriga informationskällor

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

7. Bruksanvisning för användning av XELJANZ oral lösning

Läs denna bruksanvisning innan du börjar ta XELJANZ oral lösning. Den kan innehålla information som är ny för dig.

Viktig information om hur XELJANZ oral lösning ska mätas upp

Använd alltid den orala doseringssprutan som medföljer XELJANZ oral lösning för att mäta upp och administrera den dos du har ordinerats. Om du är osäker, be hälso- och sjukvårdspersonal eller apotekspersonal att visa dig hur man mäter upp den ordinerade dosen.

Hur ska XELJANZ förvaras?

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

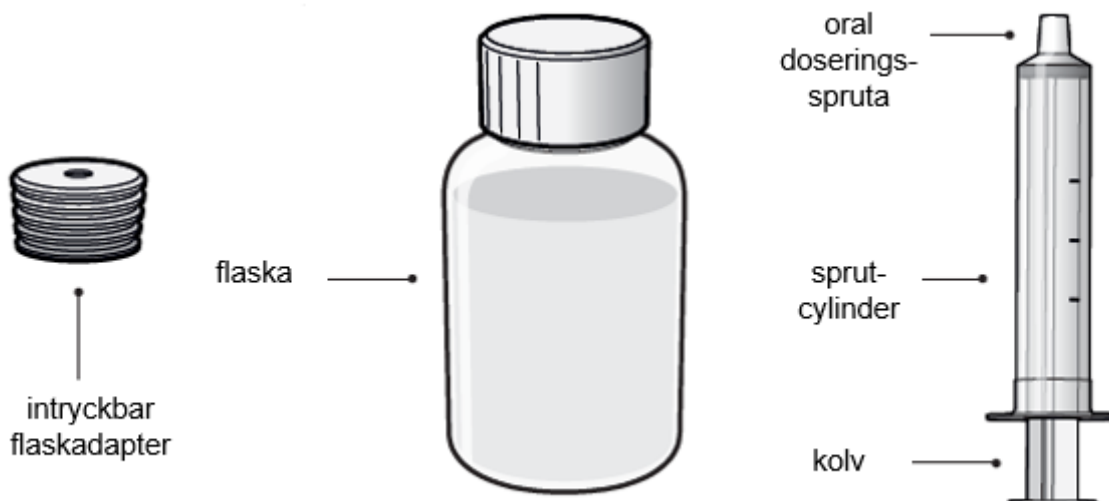
Kasta kvarbliven XELJANZ oral lösning 60 dagar efter att flaskan öppnats första gången. För att lättare komma ihåg när det är dags att kasta XELJANZ-flaskan kan du skriva upp datumet när flaskan används första gången på kartongen och här nedan:
Datum för första användning ____ / ____ / ____.

Före varje användning:

Tvätta händerna med tvål och vatten och placera alla delarna från kartongen på en ren plan yta.

Varje kartong med XELJANZ oral lösning innehåller:

- 1 flaskadapter som ska tryckas in i flaskhalsen
- 1 flaska med XELJANZ oral lösning
- 1 oral doseringspruta



Steg 1. Ta ut flaskan ur kartongen



Ta ut flaskan med XELJANZ oral lösning ur kartongen.

Steg 2. Öppna flaskan

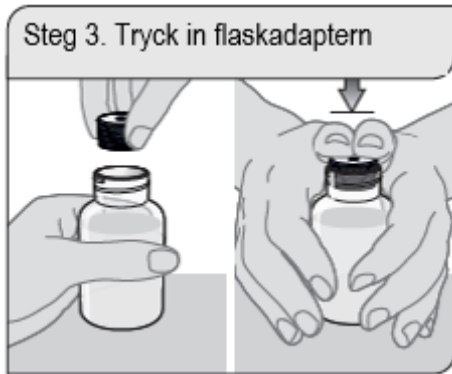


Öppna flaskan. Dra av förseglingen från flaskans ovandel (endast första gången).

Kasta inte det barnskyddande locket.

Obs! Flaskan behöver **inte** skakas före användning.

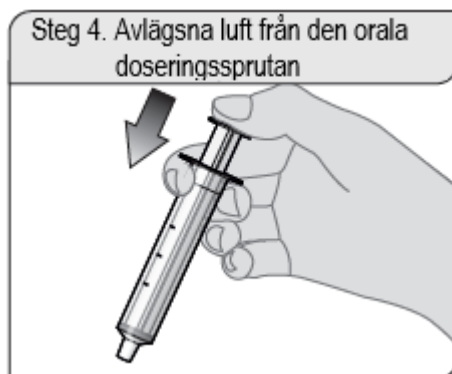
Steg 3. Tryck in flaskadaptern



Ta ut flaskadaptern och den orala doseringssprutan ur plastskyddet. Ställ flaskan på en plan yta och använd tummarna för att trycka in den räfflade änden av flaskadaptern hela vägen in i flaskhalsen samtidigt som du håller ett stadigt tag om flaskan.

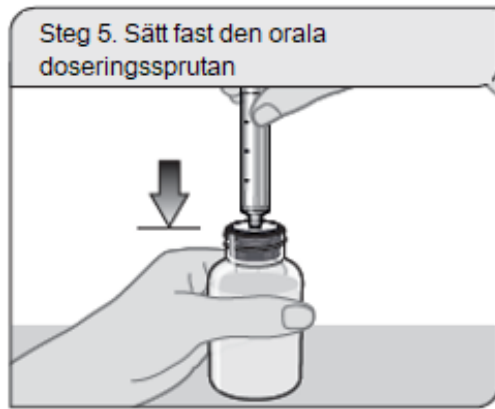
Obs! Ta inte ut flaskadaptern efter att du har satt in den.

Steg 4. Avlägsna luft från den orala doseringssprutan



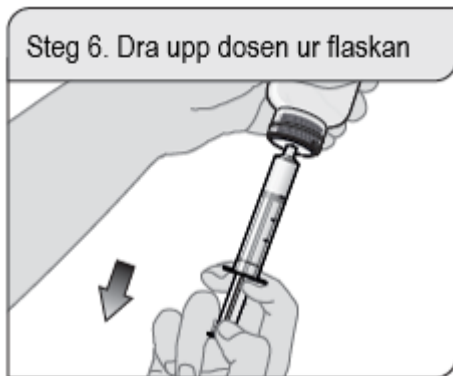
Tryck kolven på den orala doseringssprutan hela vägen in till sprutcyklinderns spets för att avlägsna överskott av luft.

Steg 5. Sätt fast den orala doseringssprutan



För in den orala doseringssprutan i den uppräta flaskan genom flaskadapters öppning tills den sitter på plats.

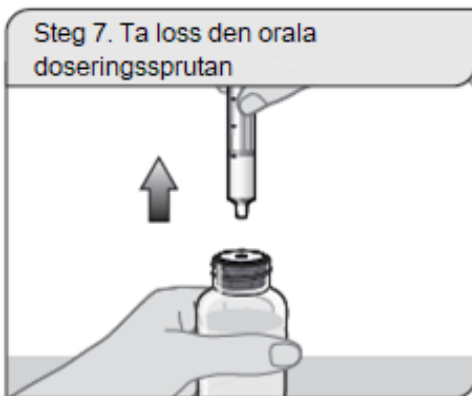
Steg 6. Dra upp dosen ur flaskan



Med den orala doseringssprutan på plats, vänd flaskan upp och ner. Dra tillbaka kolven.

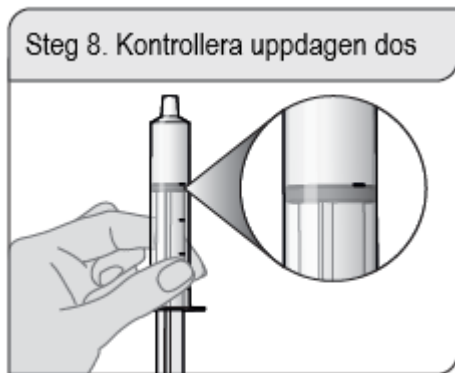
Om du ser luftbubblor i den orala doseringssprutan, tryck kolven hela vägen in för att tömma tillbaka den orala lösningen i flaskan. Dra sedan upp ordinerad dos oral lösning.

Steg 7. Ta loss den orala doseringssprutan



Vänd flaskan upprätt och placera den på en plan yta. Lossa den orala doseringssprutan ur flaskadaptern genom att ta tag runt sprutcyllindern och dra rakt upp.

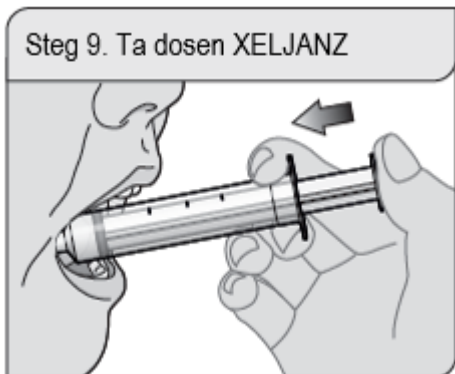
Steg 8. Kontrollera uppdragen dos



Kontrollera att rätt dos har dragits upp i den orala doseringssprutan.

Om dosen inte är rätt, sätt in spetsen på den orala doseringssprutan i flaskadaptorn. Tryck in kolven hela vägen så att den orala lösningen rinner tillbaka in i flaskan. Upprepa steg 6 och 7.

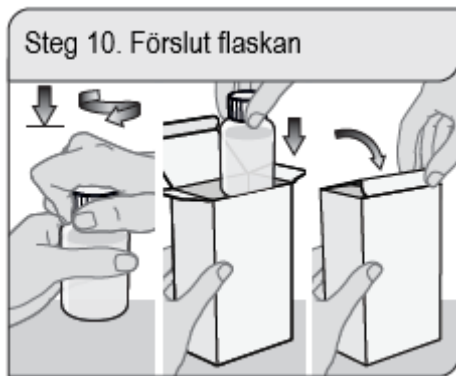
Steg 9. Ta dosen XELJANZ



Placera spetsen på den orala doseringssprutan mot insidan av patientens kind.

Tryck långsamt in kolven hela vägen för att ge allt läkemedel som finns i den orala doseringssprutan. Försäkra dig om att patienten hinner svälja läkemedlet.

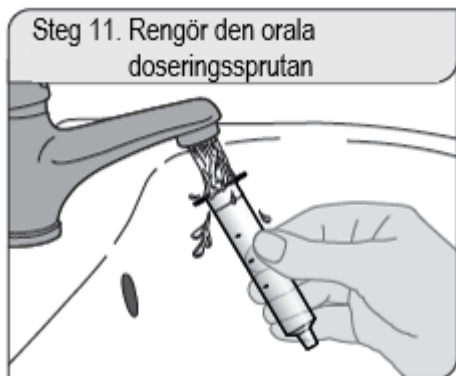
Steg 10. Förslut flaskan



Låt flaskadaptern sitta kvar och förslut flaskan ordentligt genom att vrida det barnskyddande locket medurs.

Ställ tillbaka flaskan i kartongen och stäng kartongen för att skydda XELJANZ oral lösning mot ljus.

Steg 11. Rengör den orala doseringssprutan



Ta ut kolven ur sprutcyllindern genom att dra kolven och sprutcyllindern bort från varandra.

Skölj båda med vatten efter varje användning.

Låt lufttorka. Lägg sedan tillbaka den orala doseringssprutan tillsammans med den orala lösningen i kartongen.

Förvara den orala doseringssprutan tillsammans med XELJANZ oral lösning.

Kasta inte den orala doseringssprutan.

BILAGA IV
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Vetenskapliga slutsatser

Den 28 januari 2022 begärde Europeiska kommissionen, i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, ett yttrande från EMA om huruvida godkännandet för försäljning av Cibirgo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq och Xeljanz skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Detta hänskjutningsförfarande gäller JAK-hämmare godkända för behandling av inflammatoriska sjukdomar:

- Xeljanz (tofacitinib): reumatoid artrit (RA), psoriasisartrit (PsA), ankyloserande spondylit (AS), ulcerös kolit (UC) och juvenil idiopatisk artrit (JIA).
- Olumiant (baricitinib): RA, alopecia areata (AA) och atopisk dermatit (AD).
- Cibirgo (abrocitinib): AD.
- Jyseleca (filgotinib): RA och UC.
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, AS, icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA), UC och AD.

Dessa läkemedel hämmar olika JAK-isoformer, vilket försvagar signalerna från interleukiner och interferoner och leder till modulering av det immunologiska och inflammatoriska svaret.

Bakgrunden till detta hänskjutningsförfarande baseras på data från studien ORAL Surveillance, A3921133. Detta är en randomiserad fas 3b/4-studie som utvärderar säkerheten för tofacitinib vid två doser (5 mg och 10 mg två gånger dagligen) jämfört med TNF-hämmare. Studien är ett åtagande efter godkännandet för försäljning för att bedöma risken för kardiovaskulära händelser hos patienter som är 50 år eller äldre och har minst en kardiovaskulär riskfaktor samt måttlig eller svår aktiv RA.

Interimsresultaten från ORAL Surveillance-studien bedömdes 2019 i ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 20 (EMA/H/A-20/1485) och en preliminär analys av de slutliga resultaten ingick i signalförfarandet (EPITT 19382) som avslutades i juni 2021. PRAC drog slutsatsen att tofacitinib är förknippat med ökad risk för venös tromboembolism (VTE) och att det finns en potentiell risk för ökad mortalitet. Detta orsakades delvis av en högre mortalitetsfrekvens på grund av allvarliga infektioner vid användning av tofacitinib och var särskilt tydligt hos patienter från 65 års ålder. Dessutom sågs en ökad incidens av allvarliga oönskade kardiovaskulära händelser (MACE) och högre risk för malignitet med tofacitinib än med TNF-hämmare. Produktinformationen för tofacitinib, men inte för övriga JAK-hämmare, uppdaterades i enlighet med detta.

De slutgiltiga resultaten av ORAL Surveillance-studien bekräftade de fynd som observerats vid den preliminära analysen. Inga randomiserade kontrollerade studier har genomförts med de övriga JAK-hämmarna i syfte att utvärdera de relevanta säkerhetsproblemen. Preliminära resultat om baricitinib i observationsstudien I4V-MC-B023 (B023) visade emellertid på en högre frekvens av MACE och VTE med baricitinib än med TNF-hämmare hos RA-patienter. Ett hänskjutningsförfarande som avsåg säkerhetsproblemen inleddes därför för att bedöma om MACE, VTE, allvarliga infektioner, maligniteter och mortalitet som observerats hos patienter med reumatoid artrit som behandlats med tofacitinib är en klasseffekt och hur det påverkar nytta-riskförhållandet för de JAK-hämmare som används vid behandling av kroniska inflammatoriska sjukdomar.

Efter analys av aktuella mekanistiska data, i kombination med dagens kunskaper om dessa substansers säkerhetsprofiler, ansåg PRAC att de viktigaste säkerhetshändelserna som observerades under

tofacitinibbehandling i ORAL Surveillance-studien var generella klasseffekter av JAK-hämmare. Denna uppfattning fick stöd av ad hoc-expertgruppen.

I vilken omfattning data om tofacitinib i ORAL Surveillance-studien och dess inverkan på MACE, VTE, allvarliga infektioner, maligniteter och mortalitet kan tillämpas på alla JAK-hämmare godkända för inflammatoriska tillstånd i de olika målpopulationerna är även beroende av likheterna mellan dessa populationer, såsom förekomsten av riskfaktorer för de observerade biverkningarna. Populationen i ORAL Surveillance-studien anses generellt vara tillräckligt lik de populationer som är relevanta för artritindikationerna RA och PsA hos vuxna för att data ska kunna extrapoleras. Målpopulationerna för de övriga reumatiska sjukdomarna och UC anses vara tillräckligt lika vad gäller viktiga sjukdomskaraktäristika och riskfaktorer vid baslinjen för att data från ORAL Surveillance ska vara relevanta.

När det gäller AD-populationen skiljer sig prevalensen av riskfaktorer (såsom ålder och samsjuklighet) från den i en RA-population, vilket främst förklaras av lägre ålder och sjukdomsspecifika skillnader. På grund av den underliggande sjukdomen har patienter med AD redan en högre risk för kardiovaskulära komorbiditeter än den allmänna populationen (t.ex. Ivert et al., 2019), vilket ger stöd för extrapolering av RA-resultaten i ORAL Surveillance till AD. Vad gäller behandling av svår AA bedömde PRAC att denna patientgrupp i allmänhet har färre riskfaktorer för de svåraste säkerhetsproblemen än t.ex. RA-patienter, eftersom de åtminstone inte är förknippade med den underliggande sjukdomen.

Trots detta skulle en patient som har riskfaktorer och någon av de godkända indikationerna löpa samma risk att drabbas av de säkerhetsproblem som nu granskas, vilket också påpekats av ad hoc-expertgruppen. JAK-hämmare används vid indikationer som kräver långtidsbehandling och det kan leda till långvarig exponering hos patienter utan riskfaktorer. Även en liten ökning av den absoluta risken för allvarliga biverkningar kan därför vara kliniskt relevant. Dessa risker står under övervakning och kommer att beskrivas närmare i pågående säkerhetsstudier efter att produkterna godkänts (PASS).

Eftersom säkerhetshändelserna bedöms vara klasseffekter och eftersom riskfaktorerna för dessa händelser kan finnas i populationer som behandlas med vilken som helst av JAK-hämmarna drog PRAC slutsatsen att dessa viktiga säkerhetsproblem är relevanta för alla godkända indikationer, även AD- och AA-populationerna.

Klasseffekternas inverkan på nytta-riskförhållandet för samtliga JAK-hämmare som granskas

Angående nyttan med JAK-hämmare har inga nya data framkommit i denna granskning. Det är viktigt att notera att nyttan i allmänhet verkar vara kliniskt relevant även för forskningspersoner som inte svarat på TNF-hämmare (vid de icke-dermatologiska indikationerna) eller tidigare systemisk behandling av atopisk dermatit (AD).

Eftersom data från ORAL Surveillance-studien tyder på att riskerna för allvarliga säkerhetsproblem ökar med dosen rekommenderas revidering av nuvarande doseringsanvisningar för samtliga läkemedel (avsnitt 4.2 i produktresumén), så att lägre dos ges till patienter med riskfaktorer för MACE, VTE eller malignitet samt till patienter som är 65 år och äldre, beroende på vad som är tillämpligt.

Avsnittet om varningar och försiktighet (avsnitt 4.4 i produktresumén) uppdateras för samtliga läkemedel för att stämma överens med gällande rekommendationer för användning av tofacitinib baserat på ORAL Surveillance-studien. För närvarande rekommenderas att tofacitinib inte används till patienter över 65 år, patienter som är eller har varit rökare och patienter med andra kardiovaskulära riskfaktorer, om det finns andra lämpliga behandlingsalternativ. Försiktighet rekommenderas för patienter med kända riskfaktorer för VTE.

Ad hoc-expertgruppen (AHEG) rekommenderade även att den befintliga varningen gällande Xeljanz skulle betonas ytterligare så att det framgår att läkemedlet ska användas med försiktighet till patienter med

riskfaktorer och som är över 50 år, i enlighet med inklusionskriterierna i ORAL Surveillance-studien. Patienter med liknande riskfaktorer som i ORAL Surveillance-studien omfattas dock redan av den befintliga varningen gällande tofacitinib, vilket beskrivs ovan.

De varningar som rekommenderades under denna granskning innebar ändå vissa uppdateringar av den befintliga varningen gällande tofacitinib:

- Varningen om MACE uppdateras till att innefatta *anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom* som en riskfaktor, vilket får stöd av en post hoc-analys av ORAL Surveillance-studien.
- Varningarna om MACE och maligniteter uppdateras för att klargöra att riskfaktorerna gäller för *långtidsrökare* på grund av den långvariga rökning som gällde för deltagarna i ORAL Surveillance-studien.
- Mortalitet oavsett orsak läggs till som risk för patienter som är 65 år och äldre.
- Riskfaktorerna för VTE uppdateras och utesluter nu sådana som överlappar med malignitet och MACE för att undvika avvikande information i varningarna eftersom olika rekommendationer ges.

För att särskilt lyfta fram de viktigaste övervägandena för förskrivarna före och under användning av dessa JAK-hämmare rekommenderade PRAC att en varningsruta skulle läggas till i avsnitt 4.4 i produktresumén, som upplyser om till vilka patientgrupper JAK-hämmare endast ska användas om andra behandlingsalternativ saknas.

Vilken inverkan de säkerhetsproblem får som identifierats i ORAL Surveillance-studien för alla godkända indikationer för de granskade JAK-hämmarna har beaktats. PRAC ansåg att ORAL Surveillance-populationen, baserat på inklusionskriterierna, är en population med hög kardiovaskulär risk och inte innefattar personer med låg kardiovaskulär risk, vilket även ad hoc-expertgruppen noterat. Denna population med extra hög kardiovaskulär risk hade en genomsnittlig sjukdomstid i RA på över 10 år (Ytterberg et al. 2022), vilket på många sätt skiljer sig från de populationer i EU som omfattas av de godkända indikationerna för JAK-hämmare. PRAC noterade även att storleken på de absoluta risker som sågs i ORAL Surveillance-studien sannolikt är lägre i populationer med lägre risk vid baslinjen. Den största svårigheten är att beräkna storleken på den absoluta risken i olika patientgrupper som har lägre risk vid baslinjen, och sjukdomskaraktäristika för att väga dessa risker mot den observerade/förväntade nyttan och dra slutsatser om proportionella riskreducerande åtgärder. För denna utvärdering kan viss vägledning fås från post hoc-analysen av undergrupper i ORAL Surveillance-studien, men det finns också osäkerhetsfaktorer t.ex. i vilken omfattning data från ORAL Surveillance kan generaliseras till alla populationer som omfattas av de godkända indikationerna för JAK-hämmare.

Efter att ha beaktat alla tillgängliga data och AHEG:s synpunkter fann PRAC att ett tillvägagångssätt som syftar till bättre precision och fokus på lätt identifierbara individuella riskfaktorer, i stället för att begränsa användningen inom respektive målpopulation, är det bästa alternativet för att bibehålla ett positivt nytta-riskförhållande utan att frånta patienter med låg risk för biverkningar ett effektivt behandlingsalternativ. PRAC rekommenderade därför att varningar som gäller för patienter med vissa riskfaktorer läggs till i avsnitt 4.4 i produktresumén för *samtliga* godkända JAK-hämmare, för att underlätta för förskrivarna att bedöma nyttan och risken för varje enskild patient.

PRAC rekommenderade även uppdatering av de viktigaste delarna i det befintliga utbildningsmaterialet för samtliga läkemedel i enlighet med de riskminimeringsåtgärder som rekommenderas under detta förfarande, uppdatering av befintliga säkerhetsstudier efter att produkterna godkänts (PASS) för att övervaka de nya risker som identifierats, samt uppdatering av befintliga studier om läkemedelsanvändning (DUS) alternativt införa nya DUS om sådana saknas, för att utvärdera effekten av de nya rekommenderade riskminimeringsåtgärderna. PRAC noterade ad hoc-expertgruppens rekommendation om att överväga

ytterligare åtgärder för farmakovigilans. PRAC ansåg dock inte att några ytterligare åtgärder behövs eftersom det finns ett antal pågående PASS för de fem JAK-hämmarna. PRAC enades om att ett meddelande till hälso- och sjukvården (DHPC) ska skickas ut till hälso- och sjukvårdspersonal för att informera om de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna.

Nytta-riskförhållandet för enskilda JAK-hämmare som granskas

Cibinco (abrocitinib)

Cibinco har nyligen godkänts för behandling av atopisk dermatit (AD). Vad gäller nyttan har abrocitinib i studier visat sig vara effektivt som behandling av AD, både som monoterapi och kombinationsbehandling. Effekterna hos patienter som tidigare fått systemisk immunsuppressiv behandling överensstämde med resultaten för studiepopulationen i stort. Regimen för induktions-/underhållsbehandling ledde till ett långvarigt förebyggande av AD-skov hos majoriteten av patienterna. Läkemedlet är för närvarande godkänt som induktionsbehandling med dosen 200 mg dagligen med målet att snabbt uppnå sjukdomskontroll, följt av dosminskning till lägsta effektiva dos för underhållsbehandling hos de flesta patienterna. En startdos på 100 mg en gång dagligen rekommenderas för patienter som är 65 år och äldre, och det finns en hänvisning till avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén för andra patientgrupper för vilka en startdos på 100 mg kan vara lämplig.

Vad gäller de fastställda riskerna är säkerhetsdata på längre sikt begränsade. Tromboemboliska händelser, däribland lungemboli, anges dock redan som mindre vanliga biverkningar. Dessutom anges redan herpes zoster, inklusive oftalmisk zoster (vanliga), och pneumoni (mindre vanliga) som biverkningar. När det gäller MACE ser man i studier en trend mot dosberoende och en högre förekomst än i jämförelsegruppen, även om de för närvarande tillgängliga uppgifterna fortfarande inte är mogna för en definitiv slutsats.

Med tanke på resultaten från ORAL Surveillance-studien, som visade att de ökade riskerna för vissa av de viktigaste säkerhetsproblemen inte upptäcktes förrän efter mer än två års behandling, finns det osäkerhetsfaktorer när det gäller den långsiktiga säkerheten med abrocitinib. Eftersom resultaten från denna studie anses vara relevanta för alla substanser som omfattas av detta hänskjutningsförfarande är bedömningen att de viktigaste resultaten utgör säkerhetsproblem även med abrocitinib. PRAC rekommenderade därför att produktinformationen uppdateras med varningar för hela klassen JAK-hämmare. Ytterligare revideringar av varningarna gällande maligniteter och VTE (avsnitt 4.4 i produktresumén) gjordes också efter granskning av specifika data för abrocitinib under detta förfarande.

Eftersom data från ORAL Surveillance-studien tyder på att riskerna för de viktigare säkerhetsproblemen MACE, VTE och malignitet ökar med dosen, rekommenderade PRAC dessutom att uppdatera doseringen (avsnitt 4.2 i produktresumén) med en rekommenderad startdos på 100 mg till patienter med högre risk för VTE, MACE och malignitet, och att 200 mg-dosen kan övervägas till patienter som har störst nytta av en högre dos, dvs. patienter med hög sjukdomsburden men som inte löper högre risk för MACE, VTE och malignitet, eller patienter med otillräckligt svar på 100 mg. Dosen ska sänkas till 100 mg en gång dagligen vid uppnådd sjukdomskontroll. Dessutom rekommenderade PRAC användning av 100 mg en gång dagligen till patienter från 65 års ålder.

Jyseleca (filgotinib)

Vad gäller den fastställda nyttan med filgotinib ger tillgängliga data stöd för att filgotinib är en effektiv behandling av RA och UC. Dessutom ger övergripande data från innehavaren av godkännande för försäljning stöd för att patienter med RA eller UC som inte uppnått behandlingssvar på TNF-hämmare trots det kan ha nytta av filgotinib. Den för närvarande rekommenderade dosen för Jyseleca är 200 mg en gång dagligen. En startdos på 100 mg rekommenderas till patienter som är 75 år och äldre.

De viktigaste säkerhetsresultaten av ORAL Surveillance-studien med ökad risk för VTE, MACE, allvarliga infektioner och malignitet för tofacitinib jämfört med TNF-hämmare, anses generellt vara klasseffekter som gäller för alla JAK-hämmare vid deras godkända indikationer. Avsnitt 4.4 i produktresumén uppdateras genom tillägg av klassvarningar. Vidare uppdateras avsnitt 4.8 i produktresumén efter granskning av data specifika för filgotinib under detta förfarande, med tillägg av sepsis som en biverkning (frekvens: mindre vanliga).

Eftersom data från ORAL Surveillance-studien tyder på att riskerna för MACE, VTE och malignitet ökar med dosen, rekommenderade PRAC användning av 100 mg en gång dagligen för behandling av RA och underhållsbehandling av UC, hos patienter med ökad risk för VTE, MACE, malignitet och hos patienter från 65 års ålder. Dosen kan ökas till 200 mg en gång dagligen vid otillräcklig sjukdomskontroll. Vid långtidsbehandling ska lägsta effektiva dos användas.

Olumiant (baricitinib)

Vad gäller den fastställda nyttan med baricitinib ger tillgängliga data stöd för att baricitinib är en effektiv behandling vid dess godkända indikationer.

Avseende **AD** ansågs nytta-riskförhållandet för baricitinib vara positivt hos patienter som fått systemisk behandling (ciklosporin) före baricitinib, baserat på kliniska studier. Dupilumab var det andra alternativet för godkända systemiska behandlingar vid tiden för användning av baricitinib. Inga direkt jämförande studier med ciklosporin eller dupilumab har utförts. Vad gäller effekten hos patienter med AD som fått systemisk behandling före baricitinib omfattade utvecklingsprogrammet endast patienter som var kandidater för systemisk behandling. I All BARI AD-datagruppen hade 51 procent av patienterna tidigare behandlats, och en studie utfördes på patienter som tidigare behandlats med ciklosporin. I denna studie var andelen patienter som uppnådde EASI75 vecka 16 signifikant större än för placebo och sekundära resultat gav stöd för dessa fynd. Effekten varade minst till vecka 52.

När det gäller **AA** visade två huvudstudier på 1 200 vuxna med svår alopecia areata att baricitinib hade större effekt mot håravfall än placebo. I dessa studier hade håravfallet efter 36 veckors behandling minskat från över 50 procent till under 20 procent av huvudhåret hos 34 procent av deltagarna som fick 4 mg baricitinib och hos 20 procent av deltagarna som fick 2 mg baricitinib, jämfört med 4 procent av deltagarna som fick placebo.

Den viktigaste källan för jämförelse av säkerheten mellan baricitinib och TNF-hämmare är observationsstudien B023 vid **RA**, som tyder på en ökad risk för MACE (IRR 0,92; 1,27–2,91) och VTE (IRR 1,34; 0,84–2,14) för baricitinib jämfört med TNF-hämmare. Denna högre risk för VTE sågs också i en klinisk prövning där man gjorde en direkt jämförelse mellan baricitinib och TNF-hämmare. VTE anges redan som/är en känd biverkning av baricitinib och ingår i produktinformationen. Dessutom verkar den observerade ökade risken för MACE och VTE vara densamma för tofacitinib och baricitinib och med hänsyn tagen till den antagna JAK-klass-effekten anses de viktigaste säkerhetsresultaten från ORAL Surveillance-studien även vara relevanta för baricitinib. Slutligen finns det data som visar att baricitinib har en kliniskt relevant effekt även hos patienter med tidigare otillräckligt svar på adalimumab (TNF-hämmare).

Totalt sett anses de viktigaste säkerhetsresultaten av ORAL Surveillance-studien (ökad risk för VTE, MACE, allvarliga infektioner och malignitet [undantaget icke-malign hudcancer, NMSC] med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare) vara klasseffekter av alla JAK-hämmare. Dessutom visar tillgängliga data från kliniska studier av baricitinib en tendens mot högre incidens av vissa av biverkningarna av intresse, även för baricitinib. PRAC rekommenderade därför att produktinformationen uppdateras med varningar för hela klassen JAK-hämmare och att de ska gälla alla indikationer för baricitinib, även AA.

Eftersom data från ORAL Surveillance-studien tyder på att riskerna för de allvarliga säkerhetsproblemen MACE, VTE och malignitet ökar med dosen, uppdateras den nuvarande rekommendationen att använda 2 mg-dosen till patienter \geq 75 år till att rekommendera en lägre dos på 2 mg en gång dagligen till patienter som är 65 år och äldre och till patienter som löper högre risk för VTE, MACE och malignitet. En dos på 4 mg en gång dagligen kan övervägas vid otillräckligt svar.

Rinvoq (upadacitinib)

Den totala nyttan av behandling med upadacitinib anses inte förändras på grund av det pågående förfarandet och stämmer därför överens med de effektdata som anges i avsnitt 5.1 i den godkända produktresumén. De data som lades fram av innehavaren av godkännandet för försäljning stödjer nyttan med upadacitinib även hos patienter med RA, PsA och AS som tidigare inte uppnått behandlingssvar på TNF-hämmare.

När det gäller **AD** har upadacitinib en kliniskt relevant effekt som sätter in snabbt och läkemedlet ges peroralt. Vidare har långtidssäkerheten för upadacitinib ännu inte fastställts, vilket är ytterligare en osäkerhetsfaktor.

För de nyligen godkända indikationerna, dvs. UC och nr-axSpA, är säkerhetsprofilen och farhågorna vad gäller nytta-riskförhållandet identiska med dem för övriga godkända indikationer.

Som konstaterats i den aktuella granskningen anses de viktigaste säkerhetsresultaten i ORAL Surveillance-studien vara klasseffekter som gäller för alla JAK-hämmare. Tillgängliga kliniska studiedata om upadacitinib ger ytterligare stöd för att dessa är de främsta säkerhetsproblemen. PRAC rekommenderade därför att produktinformationen uppdateras med varningar för hela klassen JAK-hämmare. Ytterligare ändringar av ordalydelsen för varningar om allvarliga infektioner och malignitet i avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén gjordes efter granskning av specifika data för upadacitinib, genom tillägg av biverkningarna sepsis (frekvens: mindre vanliga) och NMSC (frekvens: vanliga).

Med tanke på att säkerhetsproblemen MACE, VTE och malignitet som observerats i ORAL Surveillance-studien är dosberoende och bedöms vara relevanta för hela klassen JAK-hämmare rekommenderade PRAC att doseringen (avsnitt 4.2 i produktresumén) av Rinvoq uppdateras så att det för behandling av AD och underhållsbehandling av UC rekommenderas 15 mg en gång dagligen till patienter med riskfaktorer för VTE, MACE och malignitet. En dos på 30 mg en gång dagligen kan övervägas till patienter som har störst nytta av en högre dos, dvs. patienter med hög sjukdomsburda men som inte löper högre risk för VTE, MACE och malignitet, eller till patienter med otillräckligt svar på 15 mg. Lägsta effektiva dos rekommenderas för underhållsbehandling i båda fallen.

Xeljanz (tofacitinib)

Vad gäller den fastställda nyttan med tofacitinib ger tillgängliga data stöd för att tofacitinib är en effektiv behandling vid de godkända indikationerna. Innehavaren av godkännande för försäljning har nu även lämnat stöd för tofacitinibs effekt hos patienter som tidigare behandlats med TNF-hämmare.

De slutgiltiga resultaten av ORAL Surveillance-studien (A3921133) visar en ökad incidens av viktiga säkerhetsrisker som är kända biverkningar av tofacitinib, nämligen MACE, hjärtinfarkt, VTE, malignitet och död, icke-malign hudcancer (NMSC) och allvarliga infektioner hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare, och detta mönster sågs vid båda de godkända tofacitinibdoserna (dvs. 5 mg två gånger dagligen och 10 mg två gånger dagligen). Dosberoende observerades för flera säkerhetsfaktorer, med ökad risk för mortalitet oavsett orsak, tromboemboliska händelser och allvarliga infektioner med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen jämfört med tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare.

Produktresumén för tofacitinib uppdateras med slutresultaten från ORAL Surveillance-studien i avsnitt 4.8 och 5.1.

Den befintliga varningen om VTE, maligniteter och MACE i avsnitt 4.4 i produktresumén uppdateras enligt beskrivningen ovan.

PRAC rekommenderade vidare att doseringsrekommendationen om 10 mg två gånger dagligen för underhållsbehandling av patienter med UC i avsnitt 4.2 i produktresumén uppdateras för att överensstämja med varningarna om MACE och maligniteter i avsnitt 4.4 i produktresumén.

PRAC:s övergripande slutsats är att nytta-riskförhållandet för Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq och Xeljanz är fortsatt positivt under förutsättning att ändringar införs i produktinformationen och att de riskminimeringsåtgärder som PRAC rekommenderat genomförs.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var resultatet av farmakovigilansdata för JAK-hämmare som används vid behandling av inflammatoriska sjukdomar. De berörda produkterna är Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq och Xeljanz.
- PRAC har beaktat samtliga data som lämnats in under hänskjutningsärendet avseende riskerna för större oönskade kardiovaskulära händelser (MACE), venös tromboembolism (VTE), malignitet, allvarliga infektioner och mortalitet oavsett orsak. Detta omfattade även svar som innehavarna av godkännande för försäljning avgett skriftligen och vid muntliga förklaringar, liksom resultatet av ett möte i en ad hoc-expertgrupp.
- Baserat på aktuella tillgängliga data drog PRAC slutsatsen att den ökade risken för MACE, VTE, malignitet, allvarliga infektioner och mortalitet oavsett orsak som observerats för tofacitinib jämfört med TNF-hämmare i ORAL Surveillance-studien bedöms vara klasseffekter av JAK-hämmare. PRAC drog också slutsatsen att de säkerhetsresultat som setts hos patienter med reumatoid artrit gäller för alla godkända indikationer för JAK-hämmare som används vid behandling av kroniska inflammatoriska sjukdomar. Omfattningen av den absoluta risken beror dock på bakgrundsriskerna i respektive population.
- För att minimera dessa risker rekommenderade PRAC att varningar läggs till för samtliga JAK-hämmare som ingår i denna granskning, som innebär att dessa läkemedel inte ska användas till patienter som är 65 år eller äldre, är eller har varit långtidsrökare, har anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer, eller har andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. pågående eller anamnes på malignitet), om det finns andra lämpliga behandlingsalternativ. Försiktighet rekommenderas för patienter med kända riskfaktorer för VTE utöver de riskfaktorer som räknas upp ovan.
- PRAC rekommenderade att nuvarande dosering ändras så att dosen sänks för vissa patientgrupper med riskfaktorer eftersom uppkomst av MACE, VTE, maligniteter, allvarliga infektioner och mortalitet oavsett orsak har observerats vara dosberoende.
 - För Cibinco rekommenderas en lägre startdos till patienter med högre risk för VTE, MACE och malignitet, med möjlighet till dosökning vid otillräckligt behandlingssvar. Den lägre dosen rekommenderas till patienter som är 65 år eller äldre.
 - För Jyseleca rekommenderas en lägre dos till patienter med högre risk för VTE, MACE och malignitet samt till patienter från 65 års ålder när det gäller behandling av RA och underhållsbehandling av UC, med möjlighet till dosökning vid otillräckligt behandlingssvar.
 - För Olumiant rekommenderas en lägre dos för patienter som löper högre risk för VTE, MACE och malignitet, för patienter som är 65 år och äldre och för patienter med tidigare kroniska och återkommande infektioner. En dosupptrappning är möjlig vid otillräckligt svar.
 - För Jyseleca rekommenderas en lägre dos till patienter med högre risk för VTE, MACE och malignitet samt till patienter från 65 års ålder när det gäller behandling av

AD och underhållsbehandling av UC, med möjlighet till dosökning vid otillräckligt behandlingssvar.

- För Xeljanz rekommenderas inte längre den höga dosen för behandling av patienter med ulcerös kolit och riskfaktorer för kardiovaskulära effekter och maligniteter, såvida det inte saknas lämpliga alternativa behandlingar.
- Baserat på de kliniska data som lagts fram rekommenderade PRAC att nya biverkningar läggs till: för Jyseleca, sepsis (frekvens: mindre vanliga) och för Rinvoq, sepsis (frekvens: mindre vanliga) och icke-malign hudcancer (frekvens: vanliga).
- PRAC rekommenderade att de viktigaste delarna i utbildningsmaterialet uppdateras i enlighet med detta.
- PRAC rekommenderade uppdatering av riskhanteringsplanerna samt studier av läkemedelsanvändning.
- PRAC enades även om utskick av ett direktadresserat brev (DHPC) till hälso- och sjukvården och tidpunkter för distribution av meddelandet.

Mot denna bakgrund fann PRAC att nytta-riskförhållandet för Cibirgo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq och Xeljanz

- är positivt under förutsättning att ändringar i produktinformationen och andra åtgärder för riskminimering genomförs enligt beskrivningen ovan.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.