

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. LÄKEMEDELFORM

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 specialistläkare 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 tabletten.
--	--

^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 viktkategorier:

Tabell 2: Tofacitinibdos 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 $0,5 \times 10^9$	Om lab-värdet bekräftas vid upprepad mätning inom 7 dagar ska 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 populationerÄldre

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 tableter 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 (inklusive hjärtinfarkt)” och ”Maligniteter och lymfoproliferativ sjukdom”) 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.

Minst ett bekräftat fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos RA-patienter som fått tofacitinib efter godkännande för försäljning. PML kan ha dödlig utgång och ska beaktas i differentialdiagnosen hos immunsupprimerade patienter med nytillkomna eller förvärrade neurologiska symtom.

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 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. Lymfocytantal 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 lymfocytantal understigande $0,75 \times 10^9/l$. Lymfocyttallet ska kontrolleras vid baslinjen och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på lymfocytantal 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 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

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

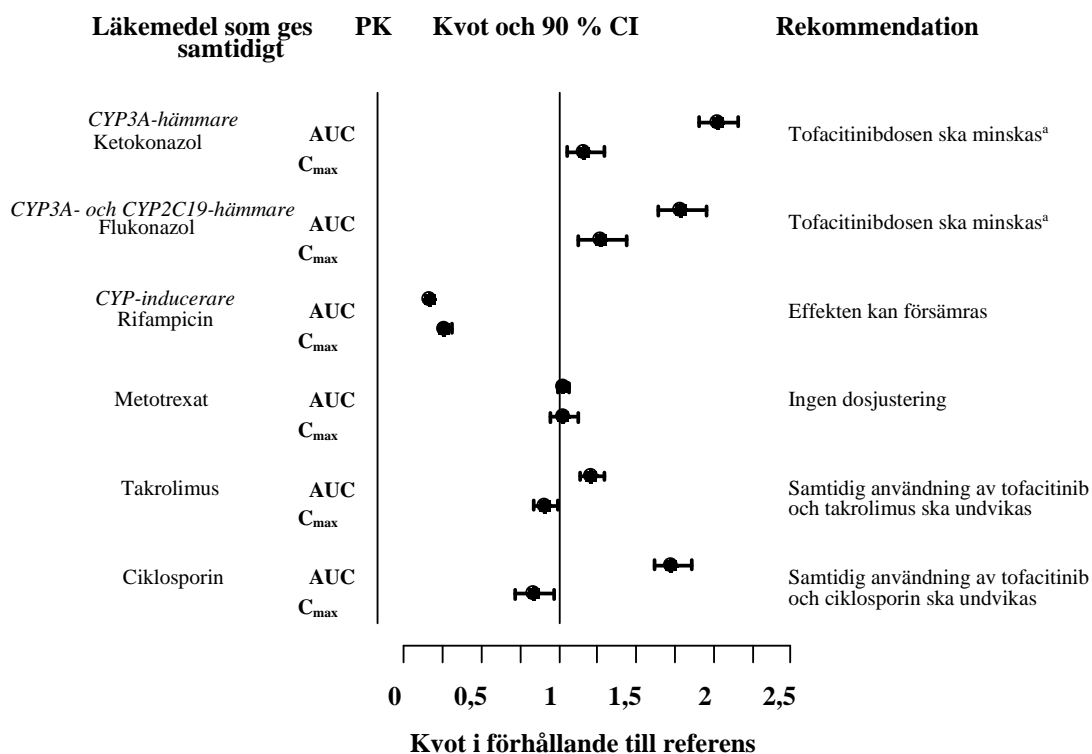
Möjlig inverkan av andra läkemedel på tofacitinib farmakokinetik (PK)

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 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 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.

Pediatrisk 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 råtta 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

Baserat på publicerade data utsöndras tofacitinib i bröstmjölk. Effekterna av tofacitinib på ammade spädbarn från publicerad litteratur och data efter marknadsintroduktionen är inte kända och är begränsade till ett litet antal fall utan orsaksmässigt relaterade biverkningar. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. 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 %).

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 placebogruppen 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 ≥ 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 tillgänglig a data)
Infektioner och infestationer	Pneumoni Influensa Herpes zoster Urinvägs- infektion Sinuit Bronkit Nasofaryn- git 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 Kryptokockmenin- git Nekrotiserande fasciit Encefalit Stafylokokk- bakteriemi Infektion med <i>Mycobacterium avium</i> -komplex Atypisk mykobakterie- infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Lungcancer Hudcancer av icke- melanomtyp	Lymfom		
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni Anemi	Leukopeni Neutropeni			
Immunsystemet					Över- känslighet* Angioöde- m* Urtikaria*
Metabolism och nutrition		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			
Psykiska störningar		Insomni			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesi			
Hjärtat		Hjärtinfarkt			
Blodkärl	Hypertoni	Venös trombo- embolism**			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Dyspné Svullna bihålur			
Magtarmkanalen	Buksmärto- r Kräkninga- r 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 tillgänglig a data)
Lever och gallvägar		Hepatisk steatos Förhöjda leverenzym Förhöjda transaminaser Förhöjt gammaglutamyltransferas	Onormala leverfunktionsprover		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Akne	Erytem Klåda			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Ledsvullnad Tendonit	Muskuloskeletala 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 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.

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 lymfocyttalet till under $0,5 \times 10^9/l$ hos 1,3 % av patienterna och för lymfocytal 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 lymfocytal 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 neutrofital 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 neutrofital 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/mm³ för att kunna delta i studien. Följaktligen finns det inte någon information tillgänglig för patienter med ett trombocytantal $< 100\ 000$ celler/mm³ före behandlingsstart med tofacitinib.

Leverenzymtester

Bekräftade ökning 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.

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 (influenza, 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 laborietester 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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, janusassocierade kinashämmare (JAK-hämmare), ATC-kod: L04AF01

Verkningsmekanism

Tofacitinib är en potent, selektiv hämmare av januskinas (JAK) familjen. I enzymanalys 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: • 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 = 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 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 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 N=105	Tofacitinib två gånger dagligen + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20			5 mg N=198	10 mg N=197	
	Månad 3	26	59***	57***	56***
	Månad 6	28	51***	51***	46**
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 gånger dagligen monoterapi N=370	Tofacitinib 10 mg två gånger 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: Otillräcklig respons på MTX					
Effekt-mått	Tid	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen N=384	Tofacitinib 5 mg två gånger 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)

^aSD = standardavvikelse

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

^cData för månad 6 och månad 12 är genomsnittlig förändring från baslinjen

^dSkillnaden 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: O tillräcklig 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 kranskärlsjukdom, anamnes på kranskärlsjukdom 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 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 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				

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^a	Kombinerad tofacitinib^b	TNF-hämmare (TNFi)
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 kranskärslsjukdom (som inkluderar hjärtinfarkt, kranskärslsjukdom, stabil angina pectoris eller kranskärslsngrepp) (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 symptom

Behandling med tofacitinib resulterade i signifikanta förbättringar av vissa tecken och symptom på PsA, bedömt med hjälp av kriterier för ACR20-respons, vid jämförelse med placebo månad 3. Effekteresultaten 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 %	-	-
Δ LEI ^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	-	-
Δ DSS ^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 %	-	-

^a Nominellt p ≤ 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

	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.

tofacitinib 5 mg två gånger 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 arthrits 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 (behandlingskillnad 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 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

Behandlings-grupp	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 artritmärta 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 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 20).

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

Tidigare behandlingshisto- rik	Effektmått avseende effekt					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitini b 5 mg två gånger dagligen N	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)	Placebo N	Tofacitini b 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 $\geq 20\%$ 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					
– Patientens helhetsbedömning av sjukdoms-	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)		
	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	Utgångsvärde (medelvärde)	Vecka 16 LSM- förändring jämfört med utgångsvärdet	Skillnad jämfört med placebo (95 % KI)
aktiviteten (0–10) ^{a,*}					
– Total rygggradssmärta (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 inletts. 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 populationskaraktäristika.

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 effektmåten 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.
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remission ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Förbättrat slemhinneutseende vid endoskopi ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Normaliserat slemhinneutseende vid endoskopi ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Klinisk respons ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05.

N=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 kärlteckning).
- 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 kärleteckning).

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 kärleteckning).
- 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 ≥3poäng 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.
- 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)

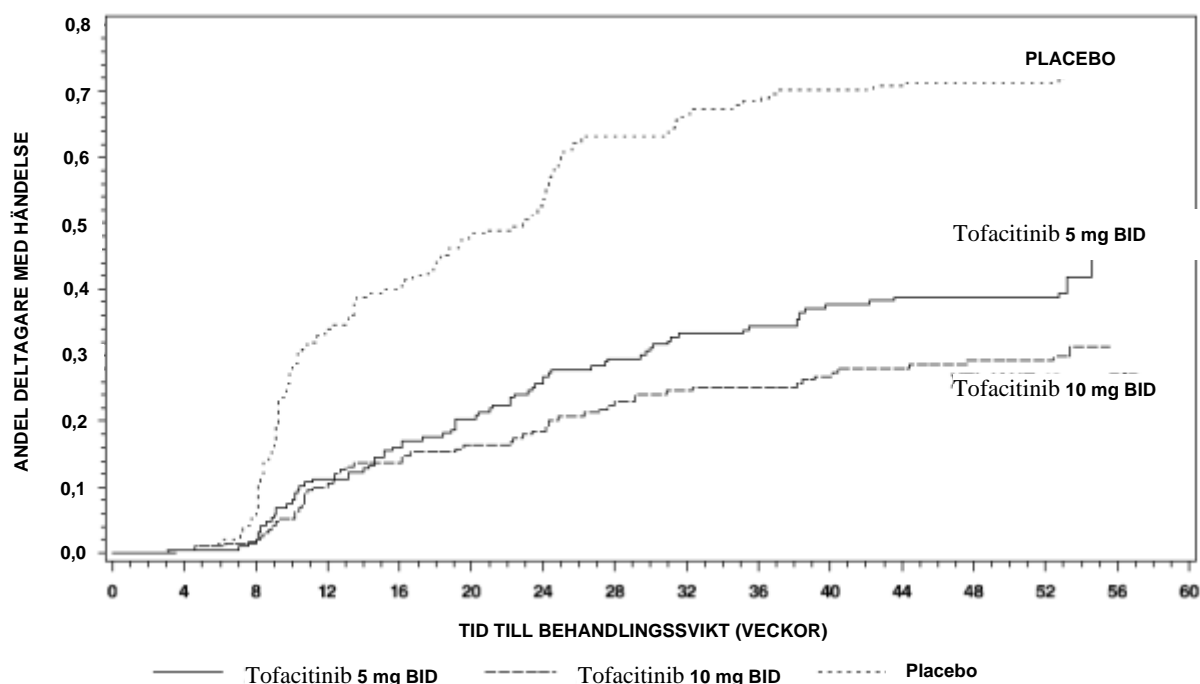
Effektmått	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg två ggr dagl. N=198	Tofacitinib 10 mg två ggr dagl. N=197
Remission ^a			
Med tidigare svikt på TNF-hämmare	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Utan tidigare svikt på TNF-hämmare ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Förbättrat slemhinneutseende 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.

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

gångar 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 senarelagt 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 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 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 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 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.

Pediatriisk population

Farmakokinetik hos pediatriiska 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 pediatriiska 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

13.2.2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://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 tablettens.

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 specialitläkare 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 upprepade 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 (inklusive hjärtinfarkt)” och ”Maligniteter och lymfoproliferativ sjukdom”) 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 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.

Minst ett bekräftat fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos RA-patienter som fått tofacitinib efter godkännande för försäljning. PML kan ha dödlig utgång och ska beaktas i differentialdiagnosen hos immunosupprimerade patienter med nytillkomna eller förvärrade neurologiska symtom.

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 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. Lymfocytantal 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 lymfocytantal understigande $0,75 \times 10^9/l$. Lymfocytantalet ska kontrolleras vid baslinjen och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på lymfocytantal 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 neutrofilantal understiger $1,0 \times 10^9/l$. Neutrofilantalet ska kontrolleras vid baslinjen, efter 4 till 8 veckors behandling och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på neutrofilantal 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 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.

Gastrointestinal förträngning med en icke deformerbar depotformulering

Försiktighet ska iakttas 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 depotformulering.

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

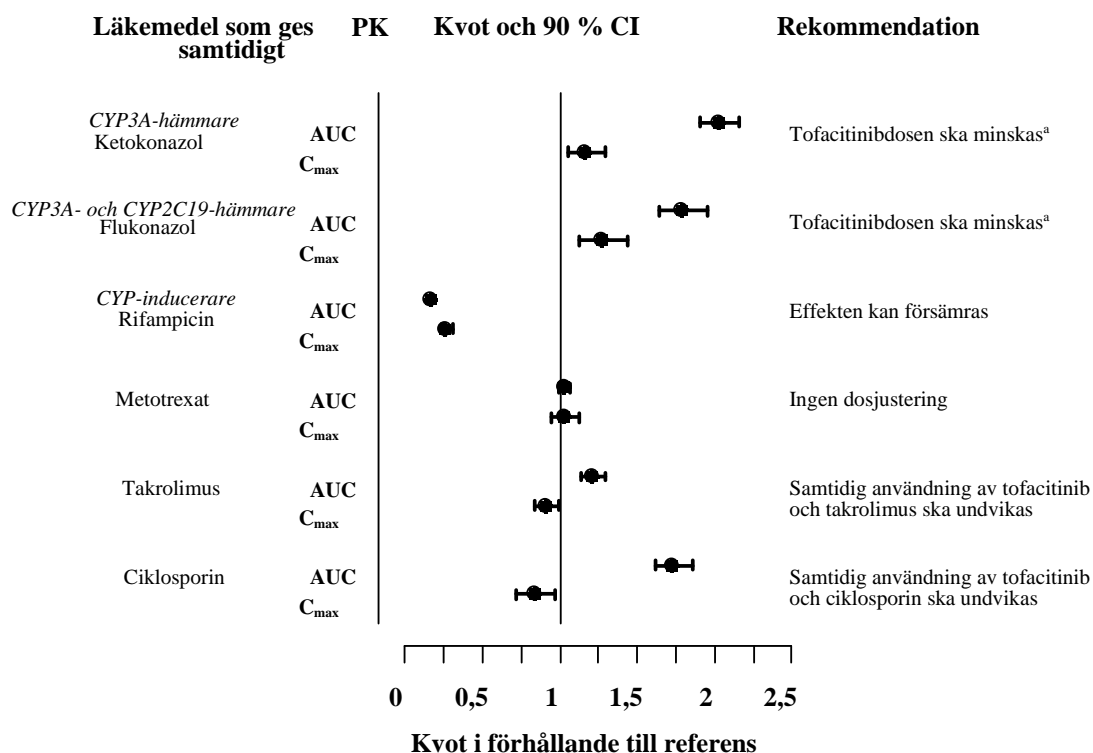
Möjlig inverkan av andra läkemedel på tofacitinibs farmakokinetik (PK)

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 råtta 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

Baserat på publicerade data utsöndras tofacitinib i bröstmjölk. Effekterna av tofacitinib på ammade spädbarn från publicerad litteratur och data efter marknadsintroduktionen är inte kända och är begränsade till ett litet antal fall utan orsaksmässigt relaterade biverkningar. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. 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 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 Pneumokock-pneumoni Bakteriell pneumoni Cytomegalovirus-infektion Bakteriell artrit	Tuberkulos i centrala nervsystemet Kryptokockmenigit Nekrotiserande fasciit Encefalit Stafylokokbakteriemi 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 tillgänglig a data)
Lever och gallvägar		Hepatisk steatos Förhöjda leverenzym Förhöjda transaminaser Förhöjt gammaglutamyltransferas	Onormala leverfunktionsprover		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Akne	Erytem Klåda			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Ledsvullnad Tendonit	Muskuloskeletala 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 förgiftnings- och behandlingskomplikationer		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.

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 lymfocytantal 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 lymfocyttalet till under $0,5 \times 10^9/l$ hos 1,3 % av patienterna och för lymfocytal 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 lymfocytal 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 neutrofital 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 neutrofital 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 trombocytal $\geq 100\ 000$ celler/ mm^3 för att kunna delta i studien. Följaktligen finns det inte någon information tillgänglig för patienter med ett trombocytal $< 100\ 000$ celler/ mm^3 före behandlingsstart med tofacitinib.

Leverenzymtester

Bekräftade ökning 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 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 symptomatisk 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, janusassocierade kinashämmare (JAK-hämmare), ATC-kod: L04AF01

Verkningsmekanism

Tofacitinib är en potent, selektiv hämmare av januskinas (JAK) familjen. I enzymanalys 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 lymfocyttal).

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

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)
---------	----------------------------	-----------------------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------

^{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 gångar 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 gångar 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		Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen + MTX
			N=316	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		Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen + MTX
			N=133	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 gånger dagligen monoterapi N=370	Tofacitinib 10 mg två gånger 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: Otillräcklig respons på MTX				
Effekt-mått	Tid	Tofacitinib 5 mg två gånger dagligen N=184	Tofacitinib 5 mg två gånger 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, 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 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)

^aSD = 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 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 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 bakåtselktion: ålder ≥ 65 år, man, nuvarande eller tidigare rökare, patienter som har diabetes och anamnes på kranskärlssjukdom (som inkluderar hjärtinfarkt, kranskärlssjukdom, stabil angina pectoris eller kranskärlsinslag) (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 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 kriterierna för ACR20-respons, vid jämförelse med placebo månad 3. Effektergebnaten 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 %	-	-
Δ LEI ^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	-	-
Δ DSS ^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 $\geq 20\%$, 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 = subkutant en gång varannan vecka; TNFi = tumörnekrosfaktorhämmare; PASI = Psoriasis Area and Severity index; PASI75 = $\geq 75\%$ 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 $\geq 3\%$ 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 (behandlingskillnad 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 gånger dagligen 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 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

Behandlings-grupp	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)		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					
– Patientens helhetsbedömning av sjukdoms-	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	
aktiviteten (0–10) ^{a,*}					
– Total rygggradssmärta (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.

Pediatrisk 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 moderssubstansen. 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 oral 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 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 förlösning, 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
hydroxietylcellulosa (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

13.2.2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://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. LÄKEMEDELFORM

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 behandlings svar 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 flaskadaptorn som ska tryckas in i flaskhalsen och den orala doseringssprutan.

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 $\geq 2 \times$ 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.

För patienter med riskfaktorer för MACE eller malignitet (se även avsnitt 4.4 "Allvarliga kardiovaskulära händelser (inklusive hjärtinfarkt)" och "Maligniteter och lymfoproliferativ sjukdom") 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 (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)

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.

Minst ett bekräftat fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos RA-patienter som fått tofacitinib efter godkännande för försäljning. PML kan ha dödlig utgång och ska beaktas i differentialdiagnosen hos immunsupprimerade patienter med nytillkomna eller förvärrade neurologiska symtom.

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. Lymfocytantal 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 lymfocytantal

understigande $0,75 \times 10^9/l$. Lymfocyttallet ska kontrolleras vid baslinjen och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på lymfocytantal 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 neutrofilantal understiger $1,0 \times 10^9/l$ och inte heller till pediatrika patienter vars neutrofilantal understiger $1,2 \times 10^9/l$. Neutrofilantalet ska kontrolleras vid baslinjen, efter 4 till 8 veckors behandling och därefter var tredje månad. Rekommenderade dosjusteringar baserade på neutrofilantal 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

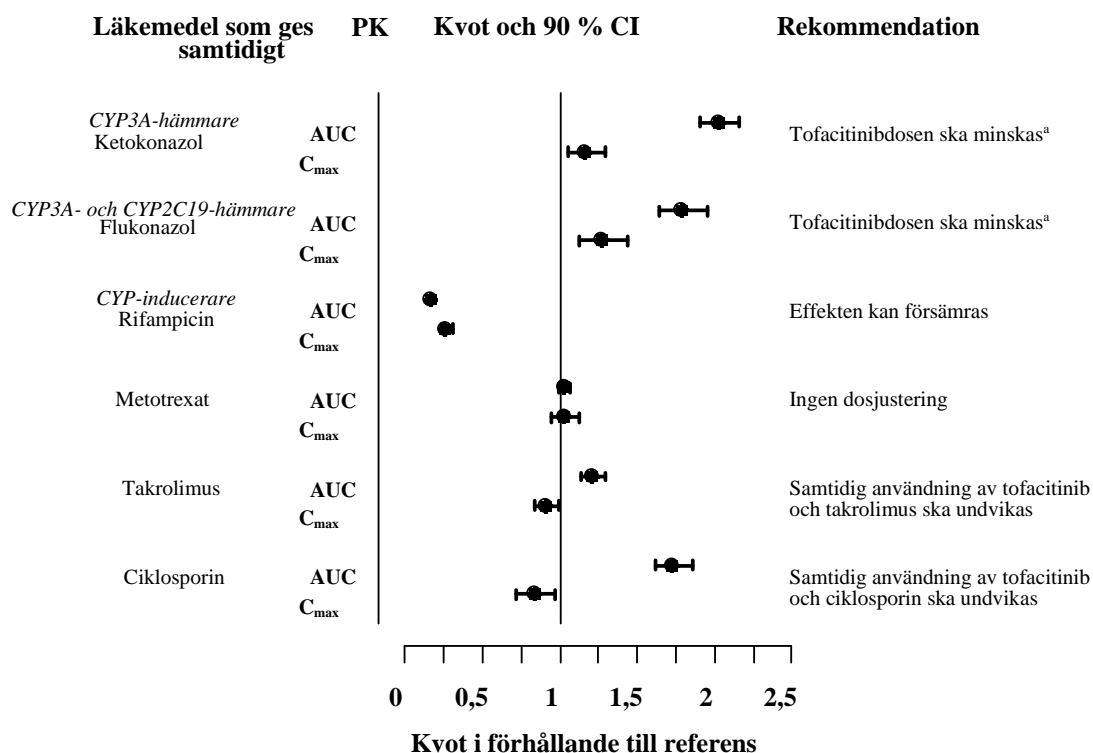
Möjlig inverkan av andra läkemedel på tofacitinibs farmakokinetik (PK)

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 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 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 rådats att använda effektiva preventivmedel under behandlingen med tofacitinib och i minst 4 veckor efter den sista dosen.

Amning

Baserat på publicerade data utsöndras tofacitinib i bröstmjölk. Effekterna av tofacitinib på ammade spädbarn från publicerad litteratur och data efter marknadsintroduktionen är inte kända och är begränsade till ett litet antal fall utan orsaksmässigt relaterade biverkningar. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. 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 %).

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 ≥ 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 Urinvägs- infektion 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 Kryptokockmen ingit Nekrotiserande fasciit Encefalit Stafylokok- bakteriemi Infektion med <i>Mycobacterium avium</i> -komplex Atypisk mykobakterie- infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Lungcancer Hudcancer av icke- melanomtyp	Lymfom		
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni Anemi	Leukopeni Neutropeni			
Immunsystemet					Över- känslighet* Angioödem* Urtikaria*
Metabolism och nutrition		Dyslipidemi Hyperlipidemi Dehydrering			
Psykiska störningar		Insomni			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Parestesi			
Hjärtat		Hjärtinfarkt			
Blodkärl	Hypertoni	Venös trombo- embolism**			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Dyspné Svullna bihålor			
Magtarmkanalen	Buksmärtor 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 leverfunktionsprover		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Akne	Erytem Klåda			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Ledsvullnad Tendonit	Muskuloskeletala 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 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 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 lymfocytantal till under $0,5 \times 10^9/l$ hos 0,3 % av patienterna och för lymfocytantal 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 lymfocytantalet 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).

Neutrofiler

I de kontrollerade kliniska RA-studierna förekom bekräftad sänkning av neutrofitantal 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 neutrofitantal 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 öknings 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 %, 1,14 % och 0,72 % av patienterna som fick placebo respektive tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen.

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 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 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).

Pediatrisk 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 (influenza, 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 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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, janusassocierade kinashämmare (JAK-hämmare), ATC-kod: L04AF01

Verkningsmekanism

Tofacitinib är en potent, selektiv hämmare av januskinas (JAK) familjen. I enzymanalys 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

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 obliktat 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.

Långsiktigt 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 kranskärlsjukdom, anamnes på kranskärlsjukdom 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 kranskärlssjukdom (som inkluderar hjärtinfarkt, kranskärlssjukdom, stabil angina pectoris eller kranskärlsinslag) (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 bakåtselektion: 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				

	Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen	Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^b	Kombinerad tofacitinib^c	TNF-hämmare (TNFi)
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 modermolekylen. *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 testikeltumörer (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 förlösning, samt på den peri-/postnatala utvecklingen. Tofacitinib hade inga effekter på handjurens fertilitet, spermernas motilitet eller spermiekoncentrationen. Tofacitinib utsöndrades i

mjök 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

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 doseringspruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

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

13.2.2025

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