

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter
XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver 5 mg filmovertrukken tablet indeholder tofacitinibcitrat, svarende til 5 mg tofacitinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukken tablet indeholder 59,44 mg lactose.

XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver 10 mg filmovertrukken tablet indeholder tofacitinibcitrat, svarende til 10 mg tofacitinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 118,88 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Tofacitinib 5 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund tablet med en diameter på 7,9 mm, med "Pfizer" indgraveret på den ene side og "JKI 5" på den anden.

Tofacitinib 10 mg filmovertrukne tabletter

Blå, rund tablet med en diameter på 9,5 mm, med "Pfizer" indgraveret på den ene side og "JKI 10" på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Tofacitinib i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid artrit (RA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret behandling med et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs).

Tofacitinib kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Psoriasisartrit

Tofacitinib i kombination med MTX er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit (PsA) hos voksne patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret behandling med et tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) (se pkt. 5.1).

Ulcerativ colitis

Tofacitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerativ colitis (UC), der har haft et utilstrækkeligt respons, ophørt respons, eller har været intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes og superviseres af speciallæger med erfaring inden for diagnosticering og behandling af sygdomstilstande, som tofacitinib er indiceret til.

Dosering

Reumatoid artrit og psoriasisartrit

Den anbefalede dosis er 5 mg 2 gange dagligt.

Dosisjustering

Det er ikke nødvendigt at justere dosis, når det bruges i kombination med MTX.

Ulcerativ colitis.

Den anbefalede dosis er 10 mg, som indgives oralt to gange dagligt til induktion i 8 uger og 5 mg, som indgives to gange dagligt til vedligeholdelse.

For patienter, der ikke opnår tilstrækkelig god terapeutisk effekt efter 8 uger, kan induktionsdosis på 10 mg to gange dagligt forlænges i yderligere 8 uger (16 uger i alt), efterfulgt af 5 mg to gange dagligt som vedligeholdelse. Induktionsbehandling med tofacitinib skal seponeres hos patienter, der ikke udviser tegn på at få en god terapeutisk effekt efter 16 uger.

For visse patienter, som f.eks. de patienter, hvis tidligere tumornekrose faktor (TNF antagonist behandling har fejlet, skal det overvejes at fortsætte med en daglig dosis på 10 mg to gange dagligt til vedligeholdelse for at kunne opretholde god terapeutisk effekt (se pkt. 5.1).

Patienter, der oplever en reduktion i respons på tofacitinib 5 mg to gange daglig vedligeholdelsesbehandling, kan have fordel af en øgning til tofacitinib 10 mg indgivet to gange dagligt.

Hos patienter, der har responderet på behandling med tofacitinib, kan kortikosteroider reduceres og/eller seponeres i henhold til behandlingsstandarder.

Genbehandling ved UC

Hvis behandlingen afbrydes, kan det overvejes at genstarte behandlingen med tofacitinib. Hvis der er sket en reduktion i respons, kan det overvejes at genintroducere tofacitinib 10 mg to gange dagligt. Seponeringsperioden i kliniske studier strakte sig op til 1 år. Virkningen kan genoprettes efter 8 uger med en behandling på 10 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1).

Behandlingsafbrydelse og seponering

Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal behandlingen med tofacitinib afbrydes, indtil infektionen er bragt under kontrol.

Behandlingsafbrydelse kan være nødvendig for at håndtere dosisrelaterede afvigelser i laboratorietal inklusive lymfopeni, neutropeni og anæmi. Som beskrevet i tabel 1, 2 og 3 nedenfor er anbefalingerne for midlertidig behandlingsafbrydelse eller permanent seponering baseret på, hvor alvorlige afvigelserne i laboratorietal er (se pkt. 4.4).

Det anbefales ikke at initiere behandling hos patienter med et absolut lymfocytaltal (ALC) under $0,75 \times 10^9$ celler/l.

Tabel 1: Lavt absolut lymfocytaltal

Lagt absolut lymfocytaltal (ALC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieværdi ($\times 10^9$ celler/l)	Anbefaling
$ALC \geq 0,75$	Dosis fastholdes.
$ALC 0,50-0,75$	Ved vedvarende fald (2 sekventielle målinger i dette interval ved rutinemåling) skal behandlingen reduceres eller afbrydes, indtil ALC er over 0,75. For patienter, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt, skal doseringen reduceres til tofacitinib 5 mg to gange dagligt. For patienter, der får tofacitinib 5 mg to gange dagligt, skal doseringen afbrydes. Når ALC er over 0,75, genoptages behandlingen som det er klinisk relevant.
$ALC < 0,50$	Hvis laboratorieværdien bekræftes ved kontroltest inden for 7 dage, seponeres behandlingen.

Det anbefales ikke at initiere behandling hos patienter med et absolut neutrofilaltal (ANC) under $1,0 \times 10^9$ celler/l.

Tabel 2: Lavt absolut neutrofilaltal

Lagt absolut neutrofilaltal (ANC) (se pkt. 4.4)	
Laboratorieværdi ($\times 10^9$ celler/l)	Anbefaling
$ANC > 1,0$	Dosis fastholdes.
$ANC 0,50-1,0$	Ved vedvarende fald (2 sekventielle målinger i dette interval ved rutinemåling) skal behandlingen reduceres eller afbrydes, indtil ANC er over 1,0. For patienter, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt, skal doseringen reduceres til tofacitinib 5 mg to gange dagligt. For patienter, der får tofacitinib 5 mg to gange dagligt, skal doseringen afbrydes. Når ANC er over 1,0, genoptages behandlingen som det er klinisk relevant.
$ANC < 0,50$	Hvis laboratorieværdien bekræftes ved kontroltest inden for 7 dage, seponeres behandlingen.

Det anbefales ikke at initiere behandling hos patienter med hæmoglobin under 5,58 mmol/l.

Tabel 3: Lav hæmoglobinværdi

Lav hæmoglobinværdi (pkt. 4.4)	
Laboratorieværdi (mmol/l)	Anbefaling
Fald \leq 1,24 mmol/l og værdi \geq 5,58 mmol/l	Dosis fastholdes.
Fald $>$ 1,24 mmol/l eller værdi $<$ 4,96 mmol/l (bekræftet ved kontroltest)	Behandlingen skal afbrydes, indtil hæmoglobinværdien er normaliseret.

Lægemedelinteraktioner

Tofacitinibs samlede daglige dosis skal reduceres til halvdelen hos patienter, der får kraftige hæmmere af cytochrom P450 (CYP) 3A4 (f.eks. ketoconazol) og hos patienter, der får ét eller flere samtidige lægemidler, der både resulterer i moderat hæmning af CYP3A4 samt kraftig hæmning af CYP5C19 (f.eks. fluconazol) (se pkt. 4.4 og 4.5) som følger:

- Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg én gang dagligt hos patienter, der får 5 mg to gange dagligt.
- Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg to gange dagligt hos patienter, der får 10 mg to gange dagligt.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter \geq 65 år. Der er begrænsede data for patienter \geq 75 år.

Nedsat leverfunktion

Tabel 4: Dosisjustering ved nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion	Klassificering	Dosisjustering
Mild	Child Pugh A	Ingen dosisjustering påkrævet.
Moderat	Child Pugh B	Dosis skal reduceres til 5 mg én gang dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal leverfunktion er 5 mg to gange dagligt. Dosis skal reduceres til 5 mg to gange dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal leverfunktion er 10 mg to gange dagligt (se pkt. 5.2).
Svær	Child Pugh C	Tofacitinib bør ikke anvendes hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Tabel 5: Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion	Kreatininclearance	Dosisjustering
Mild	50-80 ml/min	Ingen dosisjustering påkrævet.
Moderat	30-49 ml/min	Ingen dosisjustering påkrævet.
Svær	< 30 ml/min	Dosis skal reduceres til 5 mg én gang dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal nyrefunktion er 5 mg to gange dagligt. Dosis skal reduceres til 5 mg to gange dagligt, når den indicerede dosis ved tilstedeværelsen af normal nyrefunktion er 10 mg to gange dagligt. Patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion skal forblive på en reduceret dosis, selv efter hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Tofacitinibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra 0 til under 18 år er endnu ikke klarlagt .

Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Tofacitinib gives oralt med eller uden mad.

Til patienter, som har svært ved at synke, kan tofacitinib tabletter knuses og indtages sammen med vand.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose (TB), alvorlige infektioner såsom sepsis, opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

Tofacitinib 10 mg 2 gange daglig er kontraindiceret til patienter, med et eller flere af følgende forhold:

- Brug af kombinerede hormonelle antikontraceptiva eller hormonerstatningsbehandling
- Hjerteinsufficiens
- Tidligere venøs tromboemboli enten dyb venetrombose eller pulmonal emboli
- Arvelige koagulationsforstyrrelser
- Malignitet
- Patienter, som undergår større operationer

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kombination med andre behandlinger

Tofacitinib er ikke blevet undersøgt og bør ikke anvendes i kombination med biologiske lægemidler såsom TNF-antagonister, interleukin (IL)-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, anti-CD20-

monoklonale antistoffer, IL-17 antagonister, IL-12/IL-23 antagonister, anti-integriner, selektive co-stimuleringsmodulatorer og potente immunsuppressiva såsom azathioprin, 6-mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus på grund af muligheden for øget immunsuppressionen og øget risiko for infektion.

Bivirkningsfrekvensen var højere for kombinationen tofacitinib plus MTX end for XELJANZ som monoterapi i kliniske RA-studier.

Anvendelsen af tofacitinib i kombination med fosfodiesterase-4-hæmmere er ikke blevet undersøgt i kliniske studier med tofacitinib.

Alvorlige infektioner

Der er rapporteret alvorlige og til tider dødelige infektioner forårsaget af bakterielle og mykobakterielle patogener, invasive svampepatogener, virale patogener eller andre opportunistiske patogener hos patienter, der får tofacitinib. Risikoen for opportunistiske infektioner er højere i Asien (se pkt. 4.8). Patienter med reumatoid artrit, der tager kortikosteroider, kan være prædisponerede for infektioner.

Tofacitinib bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inklusive lokale infektioner.

Risici og fordele ved behandlingen skal overvejes, inden behandling med tofacitinib påbegyndes hos patienter:

- med recidiverende infektioner
- som har en alvorlig eller opportunistisk infektion i anamnesen
- som har været bosat eller rejst i områder med endemiske mykoser
- som har underliggende tilstande, der kan prædisponere for infektion

Patienterne skal overvåges nøje for udvikling af symptomer på infektion under og efter behandling med tofacitinib. Behandlingen skal afbrydes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, en opportunistisk infektion eller sepsis. En patient, der udvikler en ny infektion under behandling med tofacitinib, skal med det samme gennemgå en komplet diagnostisk udredning, der er passende for en immunkompromitteret patient. Relevant antimikrobiel behandling skal påbegyndes, og patienten skal overvåges nøje.

Da incidensen af infektioner generelt er højere hos ældre mennesker og hos diabetikere, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre mennesker og diabetikere (se pkt. 4.8).

Der kan være en større risiko for infektion ved stigende grad af lymfopeni, og lymfocytallene skal tages i betragtning ved vurdering af en patients infektionsrisiko. Kriterierne for behandlingsafbrydelse og monitorering for lymfopeni diskuteres i pkt. 4.2.

Tuberkulose

Risici og fordele ved behandling bør overvejes før initiering af tofacitinib-behandling hos patienter, som:

- har været eksponeret for TB
- har boet eller rejst i områder med endemisk TB.

Patienterne skal evalueres og testes for latent eller aktiv infektion før administration af tofacitinib og i henhold til gældende retningslinjer under behandlingen.

Patienter med latent TB, som testes positive, skal behandles standardmæssigt med antimykobakteriel terapi, før tofacitinib administreres.

Tuberkulosebehandling skal også overvejes inden administration af tofacitinib hos patienter, som testes negative for TB, men som har en anamnese med latent eller aktiv TB, og hvor et passende behandlingsforløb ikke kan bekræftes, samt hos patienter, der testes negative, men som har

risikofaktorer for TB-infektion. Det anbefales at inddrage en ekspert i behandling af TB i beslutningen om, hvorvidt det vil være hensigtsmæssigt at påbegynde tuberkulosebehandling hos en given patient. Patienter skal overvåges nøje for udvikling af symptomer på TB, herunder også patienter som blev testet negative for latent TB-infektion, før behandlingen begyndte.

Viral reaktivering

Der er observeret viral reaktivering og tilfælde med reaktivering af herpes-virus (fx herpes zoster) i kliniske studier med tofacitinib. Blandt patienter, der blev behandlet med tofacitinib, synes risikoen for herpes zoster at være højere hos:

- japanske eller koreanske patienter.
- patienter med en ALC under $1,0 \times 10^9$ celler/mm³ (se pkt. 4.2).
- patienter med langvarig RA, som tidligere er blevet behandlet med to eller flere biologiske sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs).
- patienter, der behandles med 10 mg to gange dagligt.

Tofacitinibs indvirkning på reaktivering af kronisk viral hepatitis kendes ikke. Patienter, der ved screening var positive for hepatitis B eller C, blev ekskluderet fra kliniske studier. Før behandling med tofacitinib påbegyndes, skal screening for viral hepatitis udføres i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

Malignitet og lymfoproliferative forstyrrelser

Risici og fordele ved behandling med tofacitinib skal overvejes, inden behandlingen påbegyndes hos patienter med nuværende malignitet eller malignitet i anamnesen bortset fra vellykket behandling af non-melanom hudkræft (NMSC), og hvis man overvejer at fortsætte behandlingen med tofacitinib hos patienter, der udvikler en malignitet. Det er muligt, at tofacitinib påvirker kroppens forsvarsmekanismer mod maligniteter.

Der er observeret lymfomer hos patienter, som blev behandlet med tofacitinib. I forhold til den almene befolkning kan risikoen for, at patienter med RA udvikler lymfom, være højere (op til mange gange), særligt hos patienter med meget aktiv sygdom. Tofacitinibs indvirkning på udviklingen af lymfom er ukendt.

Andre maligniteter, der blev observeret i kliniske studier og efter markedsføring, inkluderer, men er ikke begrænset til lungekræft, brystkræft, melanom, prostatakræft og pancreaskræft.

Det vides ikke, hvilken effekt behandling med tofacitinib har for udvikling af maligniteter og deres forløb.

Non-melanom hudkræft (NMSC)

Der er observeret NMSC hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib. Risikoen for NMSC kan være højere hos patienter, der behandles med tofacitinib 10 mg to gange dagligt end hos patienter, der behandles med 5 mg to gange dagligt. Periodisk undersøgelse af huden anbefales for patienter, der har øget risiko for hudkræft (se tabel 6 i pkt. 4.8).

Pulmonal emboli

I kliniske studier og i rapporter efter markedsføring er der observeret pulmonal emboli (PE) hos patienter, som tager tofacitinib. Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt er kontraindiceret til patienter, som har høj risiko for pulmonal emboli (se også pkt. 4.3). Yderligere risikofaktorer, som bør tages i betragtning, når patientens risiko for PE skal afgøres er alder, overvægt, rygerstatus og immobilisering.

Interstitiel lungesygdom

Forsigtighed anbefales også hos patienter med kronisk lungesygdom i anamnesen, da de kan være

mere disponerede for infektioner. Der er rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdom (nogle med dødelig udgang) hos patienter, der er behandlet med tofacitinib i kliniske RA-studier og efter markedsføring, selv om det ikke er kendt, hvilken rolle Januskinase- (JAK-) inhibering har i disse tilfælde. Det er kendt, at asiatiske RA-patienter har øget risiko for interstitiel lungesygdom, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter.

Gastrointestinal perforation

Der er rapporteret gastrointestinale perforationer i kliniske studier, selv om det ikke vides, hvilken rolle JAK-hæmning spiller ved disse hændelser.

Tofacitinib skal bruges med forsigtighed hos patienter, som kan have en højere risiko for gastrointestinal perforation (fx patienter med en anamnese med diverticulitis, patienter i samtidig behandling med kortikosteroider og/eller non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler). Patienter med nyttilkomne abdominale symptomer skal straks evalueres mhp. tidlig identifikation af gastrointestinal perforation.

Kardiovaskulær risiko

RA- og PsA-patienter har større risiko for kardiovaskulær sygdom. Risikofaktorer (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi) for patienter, som behandles med tofacitinib, skal håndteres som en integreret del af patientbehandlingen.

Leverenzymmer

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos nogle patienter (se pkt. 4.8 Leverenzymtests). Der skal udvises forsigtighed, når initiering af tofacitinib overvejes hos patienter med forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT), specielt hvis behandlingen initieres i kombination med potentielt levertoksiske lægemidler såsom MTX. Når behandling er begyndt, anbefales rutinemæssig monitorering af leverprøver og øjeblikkelig udredning af årsagerne til enhver forhøjelse af leverenzymmer, så potentiel lægemiddelfremkaldt leverpåvirkning kan identificeres. Hvis der er mistanke om lægemiddelfremkaldt leverpåvirkning, skal behandlingen med tofacitinib afbrydes, indtil denne diagnose er udelukket.

Overfølsomhed

Der er efter markedsføring rapporteret om tilfælde af overfølsomhed forbundet med administration af tofacitinib. Allergiske reaktioner omfattede angioødem og urticaria; der er observeret alvorlige tilfælde. Hvis der forekommer alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør tofacitinib seponeres øjeblikkeligt.

Laboratorieparametre

Lymfocytter

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget incidens af lymfocytopeni sammenlignet med placebo. Lymfocytaltal under $0,75 \times 10^9$ celler/l var forbundet med en øget incidens af alvorlige infektioner. Det anbefales ikke at initiere eller fortsætte behandling med tofacitinib hos patienter med et bekræftet lymfocytaltal under $0,75 \times 10^9$ celler/l. Lymfocyttallet skal monitoreres ved *baseline* og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. lymfocytaltal.

Neutrofiler

Behandling med tofacitinib var forbundet med en øget incidens af neutropeni (under $2,0 \times 10^9$ celler/l) sammenlignet med placebo. Det anbefales ikke at initiere behandling med tofacitinib hos patienter med ANC under $1,0 \times 10^9$ celler/l. ANC skal monitoreres ved *baseline*, efter 4-8 ugers behandling og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. ANC.

Hæmoglobin

Behandling med tofacitinib har været associeret med et fald i hæmoglobinniveau.

Det anbefales ikke at påbegynde behandling med tofacitinib, hvis patientens hæmoglobin er under 5,58 mmol/l. Hæmoglobin skal monitoreres ved *baseline*, efter 4 til 8 ugers behandling og derefter hver 3. måned. Se pkt. 4.2 for anbefalede dosisjusteringer iht. hæmoglobinniveau.

Lipidovervågning

Behandling med tofacitinib var forbundet med forhøjede lipidparametre, såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. De maksimale effekter blev generelt observeret inden for 6 uger.

Lipidparametre skal vurderes 8 uger efter behandlingsstart med tofacitinib. Patienterne skal behandles i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi. Forhøjet total- og LDL-kolesterol i forbindelse tofacitinib-behandling kan reduceres til *baseline*-niveau med statinbehandling.

Vaccinationer

Før initiering af tofacitinib anbefales det, at patienten er ajour med alle vaccinationer i overensstemmelse med gældende retningslinjer. Vaccination med levende vacciner anbefales ikke under tofacitinib-behandling. Beslutning om vaccination med levende vacciner før behandling med tofacitinib skal ske under hensyntagen til patientens eksisterende immunsuppression.

Profylaktisk zoster-vaccination bør overvejes i henhold til gældende retningslinjer. Det bør særligt overvejes hos patienter, som har haft RA i længere tid, og som tidligere er blevet behandlet med to eller flere biologiske DMARDs.

Hvis levende zoster-vaccine administreres, bør det kun gives til patienter med kendt anamnese med skoldkopper eller til patienter, der er seropositive over for varicella zoster-virus (VZV). Hvis skoldkopper i anamnesen ikke med sikkerhed kan bekræftes, anbefales det at teste for antistoffer mod VZV.

Vaccination med levende vacciner bør ske mindst 2 uger, men helst 4 uger før behandling med tofacitinib initieres eller i overensstemmelse med gældende retningslinjer for vaccination med immunmodulerende lægemidler. Der foreligger ingen data om sekundær transmission af infektion via levende vacciner til patienter, der får tofacitinib.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på tofacitinibs farmakokinetik (PK)

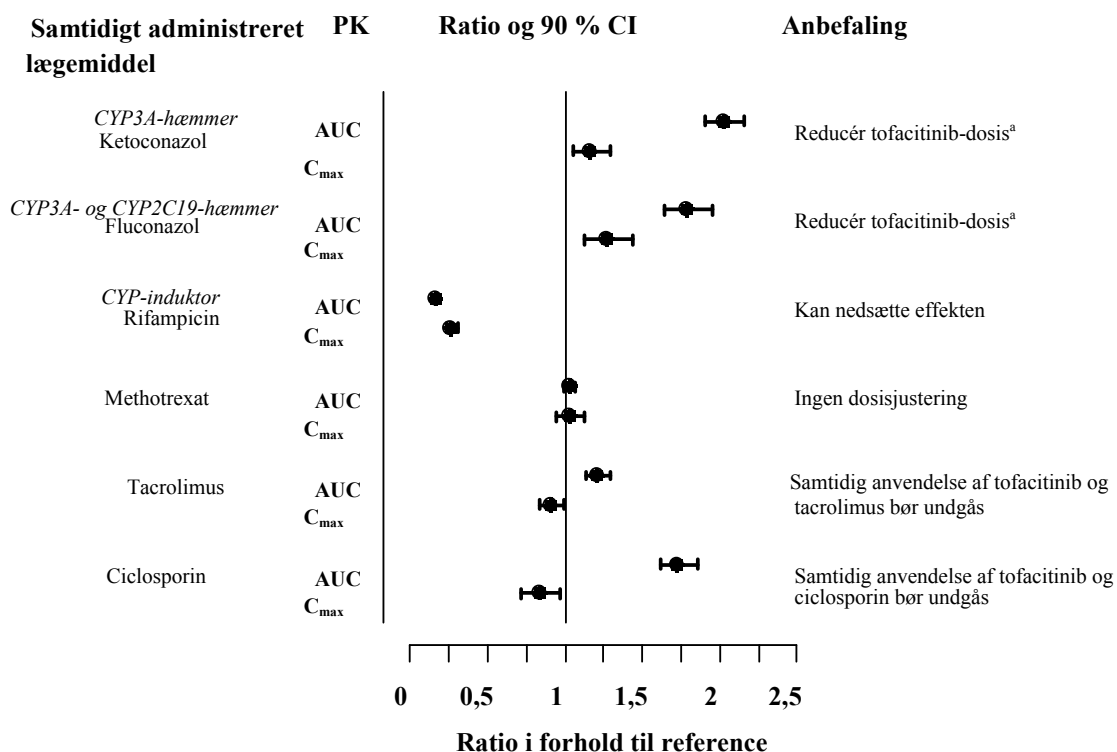
Da tofacitinib omsættes af CYP3A4, er interaktion med lægemidler, der hæmmer eller inducerer CYP3A4, sandsynlig. Eksponeringen for tofacitinib øges, når det gives samtidigt med potente CYP3A4-hæmmere (fx ketoconazol), eller når administration af et eller flere samtidige lægemidler resulterer i både moderat hæmning af CYP3A4 og potent hæmning af CYP2C19 (fx fluconazol) (se pkt. 4.2).

Eksponeringen for tofacitinib nedsættes, når det administreres samtidigt med potente CYP-induktorer (fx rifampicin). Det er ikke sandsynligt, at hæmmere af CYP2C19 alene eller af P-glykoprotein vil ændre tofacitinibs farmakokinetik signifikant.

Samtidig administration af ketoconazol (potent CYP3A4-hæmmer), fluconazol (moderat CYP3A4- og potent CYP2C19-hæmmer), tacrolimus (svag CYP3A4-hæmmer) og ciclosporin (moderat CYP3A4-hæmmer) øgede tofacitinibs AUC, mens rifampicin (potent CYP-induktor) nedsatte tofacitinibs AUC. Samtidig administration af tofacitinib og potente CYP-induktorer (fx rifampicin) kan medføre manglende eller nedsat klinisk respons (se figur 1). Samtidig administration af potente CYP3A4-

induktorer og tofacitinib anbefales ikke. Samtidig administration af ketoconazol og fluconazol øgede tofacitinibs C_{max} , mens tacrolimus, ciclosporin og rifampicin nedsatte tofacitinibs C_{max} . Samtidig administration af MTX 15-25 mg en gang om ugen påvirkede ikke tofacitinibs farmakokinetik hos RA-patienter (se figur 1).

Figur 1. Andre lægemidlers potentielle indvirkning på tofacitinibs farmakokinetik



Bemærk: Reference er administration af tofacitinib alene. PK: Farmakokinetik

^a Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg to gange dagligt hos patienter, der får 10 mg to gange dagligt.

Tofacitinibs dosis skal reduceres til 5 mg én gang dagligt hos patienter, der får 5 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Tofacitinibs potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Samtidig administration af tofacitinib havde ikke nogen indvirkning på farmakokinetikken af orale kontraceptiva indeholdende levonorgestrel og ethinylestradiol hos frivillige raske kvinder.

Hos RA-patienter nedsatte samtidig administration af tofacitinib og MTX 15-25 mg ugentlig AUC og C_{max} af MTX med henholdsvis 10 % og 13 %. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af MTX pga. nedsat eksponering for MTX. .

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med anvendelse af tofacitinib hos gravide kvinder. Det er vist, at tofacitinib er teratogent hos rotter og kaniner, og at det påvirker fødslen og den peri-/postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Af sikkerhedsmæssige årsager er tofacitinib kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at bruge effektiv prævention under behandling med tofacitinib

og i mindst 4 uger efter den sidste dosis.

Amning

Det vides ikke, om tofacitinib udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Tofacitinib blev udskilt i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Af sikkerhedsmæssige årsager er tofacitinib kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ikke udført formelle studier af den mulige effekt på human fertilitet.

Tofacitinib påvirkede hunrotters, men ikke hanrotters fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tofacitinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Reumatoid artrit

De hyppigste alvorlige bivirkninger var alvorlige infektioner (se pkt. 4.4). De hyppigste alvorlige infektioner rapporteret med tofacitinib var pneumoni, cellulitis, herpes zoster, urinvejsinfektion, diverticulitis og appendicitis. Blandt opportunistiske infektioner blev TB og andre mykobakterielle infektioner, kryptokokinfektion, histoplasmose, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, *cytomegalovirus*-infektion, BK-virus-infektioner og listeriose rapporteret for tofacitinib. Visse patienter viste dissemineret snarere end lokaliseret sygdom. Andre alvorlige infektioner, som ikke blev rapporteret i kliniske studier, kan også forekomme (f.eks. kokcidioidomykose).

De hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af de første 3 måneder i kontrollerede kliniske studier var hovedpine, øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, diarré, kvalme og hypertension (se tabel 6, Bivirkninger baseret på alle studievarigheder).

Andelen af patienter, der seponerede behandlingen pga. bivirkninger i løbet af de første 3 måneder i dobbeltblinde placebo- eller MTX-kontrollerede studier, var 3,8 % for patienter, der tog tofacitinib. De hyppigste infektioner, der medførte seponering, var herpes zoster og pneumoni.

Psoriasisartrit

Den observerede sikkerhedsprofil hos patienter med aktiv PsA, som blev behandlet med tofacitinib, var generelt i overensstemmelse med den observerede sikkerhedsprofil hos patienter med RA, som blev behandlet med tofacitinib.

Ulcerativ colitis

De mest almindeligt indberettede bivirkninger hos patienter, der får tofacitinib 10 mg to gange dagligt i induktionsstudierne var hovedpine, nasofaryngitis, kvalme og artralgi.

I induktions- og vedligeholdelsesstudierne på tværs af alle tofacitinib- og placebobehandlingsgrupperne, var de mest almindelige kategorier af alvorlige bivirkninger lidelser og infektioner i mave-tarm-kanalen, og den mest almindelige alvorlige bivirkning var forværring af UC.

Generelt var den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter med UC behandlet med tofacitinib, konsistent med sikkerhedsprofilen for tofacitinib ved RA-indikationen.

Skema over bivirkninger

Bivirkninger anført herunder er fra kliniske studier hos patienter med RA, PsA og UC og er klassificeret i henhold til systemorganklasse og hyppighed defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 6: Bivirkninger

Systemorganklasse	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni Influenza Herpes zoster Urinvejsinfektion Sinuitis Bronkitis Nasofaryngitis Faryngitis	Tuberkulose Diverticulitis Pyelonephritis Cellulitis Herpes simplex Viral gastroenteritis Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Dissemineret TB Nekrotiserende fasciitis Bakteriæmi Stafylokokbakteriæmi <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni Pneumokokpneumoni Bakteriel pneumoni Encephalitis Atypisk mykobakteriel infektion Cytomegalovirusinfektion Bakteriel artrit	Tuberkulose i centralnervesystemet, Kryptokokmeningitis, <i>Mycobacterium avium</i> -kompleks infektion	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Non-melanom hudkræft			
Blod og lymfesystem	Anæmi	Leukopeni Lymfopeni Neutropeni			
Immunsystemet					Lægemiddeloverfølsomhed* Angioødem* Urticaria
Metabolisme og ernæring		Dyslipidæmi Hyperlipidæmi Dehydrering			
Psykiske forstyrrelser		Insomni			
Nervesystemet	Hovedpine	Paræstesi			

Systemorganklasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenv ærende data
Vaskulære sygdomme	Hypertension				
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspnø Tilstoppede bihuler			
Mave-tarmkanalen	Abdominalsmerter Opkastning Diarré Kvalme Gastritis Dyspepsi				
Lever og galdeveje		Hepatisk steatose			
Hud og subkutane væv	Udslæt	Erytem Pruritus			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Muskuloskeletale smerter Hævede led Tendonitis			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Perifert ødem Træthed				
Undersøgelser	Forhøjet kreatinkinase i blodet	Forhøjede leverenzzymer Forhøjede aminotransferaser Unormale leverfunktions-test Forhøjet gamma-glutamyltransferase Forhøjet blodkreatinin Forhøjet blodkolesterol Forhøjet lavdensitetslipoprotein Vægtstigning			

Systemorganklasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånds- værende data)
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikatio- ner		Forstrakt ledbånd Muskelforstrækning			

*Spontan rapporterede data.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner generelt

Reumatoid artrit

I kontrollerede kliniske fase 3-studier med tofacitinib-monoterapi var infektionsraten over 0-3 måneder 16,2 % (100 patienter) i gruppen med 5 mg 2 gange dagligt (i alt 616 patienter), 17,9 % (115 patienter) i gruppen med 10 mg 2 gange dagligt (i alt 642 patienter) og 18,9 % (23 patienter) i placebogruppen (i alt 122 patienter). I kontrollerede fase 3-studier med tofacitinib og baggrunds-DMARD var infektionsraten over 0-3 måneder 21,3 % (207 patienter) i gruppen med 5 mg 2 gange dagligt (i alt 973 patienter), 21,8 % (211 patienter) i gruppen med 10 mg 2 gange dagligt (i alt 969 patienter) og 18,4 % (103 patienter) i placebogruppen (i alt 559 patienter).

De hyppigst rapporterede infektioner var øvre luftvejsinfektioner og nasofaryngitis (henholdsvis 3,7 % og 3,2 %).

Den generelle incidens af infektioner med tofacitinib i langtidssikkerhedspopulationen ved alle niveauer af eksponering (i alt 4.867 patienter) var 46,1 patienter med hændelser pr. 100 patientår (henholdsvis 43,8 og 47,2 patienter med hændelser for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt). Hos patienter (i alt 1.750) på monoterapi var forekomsten henholdsvis 48,9 og 41,9 patienter med hændelser pr. 100 patientår for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt. Hos patienter (i alt 3.117), der fik baggrunds-DMARD, var incidensen henholdsvis 41,0 og 50,3 patienter med hændelser pr. 100 patientår for 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt.

Ulcerativ colitis

I de randomiserede 8-ugers fase 2/3-induktionsstudier var andelen af patienter med infektioner 21,1 % (198 patienter) i gruppen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenlignet med 15,2 % (43 patienter) i placebogruppen. I det randomiserede 52-ugers fase 3-vedligeholdelsesstudie var andelen af patienter med infektioner 35,9 % (71 patienter) i gruppen med tofacitinib 5 mg to gange dagligt og 39,8 % (78 patienter) i gruppen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, sammenlignet med 24,2 % (48 patienter) i placebogruppen.

I hele behandlingsforløbet med tofacitinib var den mest almindeligt indberettede infektion nasofaryngit, som 18,2 % af patienterne oplevede (211 patienter).

I hele behandlingsforløbet med tofacitinib var den generelle incidensrate for infektioner 60,3 hændelser pr. 100 patientår (der omfatter 49,4 % patienter; i alt 572 patienter).

Alvorlige infektioner

Reumatoid artrit

I de kontrollerede kliniske studier på 6 måneder og 24 måneder var forekomsten af alvorlige infektioner i monoterapigruppen med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt 1,7 patienter med hændelser pr.

100 patientår. I monoterapigruppen med 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt var forekomsten 1,6 patienter med hændelser pr. 100 patientår, 0 patienter med hændelser pr. 100 patientår for placebogruppen, og 1,9 patienter med hændelser pr. 100 patientår for MTX-gruppen.

I studier af 6, 12 eller 24 måneders varighed var forekomsten af alvorlige infektioner hos grupperne med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus DMARD og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus DMARD henholdsvis 3,6 og 3,4 patienter med hændelser pr. 100 patientår sammenlignet med 1,7 patienter med hændelser pr. 100 patientår i gruppen, der fik placebo plus DMARD.

I langtidssikkerhedspopulationen ved alle eksponeringsniveauer var den generelle forekomst af alvorlige infektioner 2,4 og 3,0 patienter med hændelser pr. 100 patientår hos grupperne, der fik henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. De hyppigste alvorlige infektioner inkluderede pneumoni, herpes zoster, urinvejsinfektion, cellulitis, gastroenteritis og diverticulitis. Der er blevet rapporteret om tilfælde med opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

Ulcerativ colitis

Incidensraterne og typerne af alvorlige infektioner ved de kliniske UC-studier lignede generelt dem, der blev indberettet i kliniske RA-studier i behandlingsgrupperne med tofacitinib som monoterapi.

Alvorlige infektioner hos ældre mennesker

Ud af de 4.271 patienter, der var inkluderet i RA-studierne I-VI (se pkt. 5.1), var i alt 608 RA-patienter 65 år og ældre, inklusive 85 patienter, der var 75 år og derover. Hyppigheden af alvorlige infektioner blandt patienter på 65 år og ældre, der blev behandlet med tofacitinib, var højere end hos patienter under 65 år (henholdsvis 4,8 pr. 100 patientår *versus* 2,4 pr. 100 patientår).

Da infektionsincidensen generelt er højere hos ældre mennesker, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre (se pkt. 4.4).

Viral reaktivering

Patienter behandlet med tofacitinib, som er japanske eller koreanske, eller patienter, som har haft RA længe, og som tidligere har fået to eller flere biologiske DMARDs eller patienter med ALC under $1,0 \times 10^9$ celler/l, eller patienter, der blev behandlet med 10 mg to gange dagligt, kan have øget risiko for herpes zoster (se pkt. 4.4).

Laboratorietests

Lymfocytter

I de kontrollerede kliniske RA-studier sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ALC til under $0,50 \times 10^9$ celler/l hos 0,3 % af patienterne og et bekræftet fald i ALC til mellem $0,50$ og $0,75 \times 10^9$ celler/l hos 1,9 % af patienterne.

I RA-langtidssikkerhedspopulationen sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ALC til under $0,50 \times 10^9$ celler/l hos 1,3 % af patienterne og et bekræftet fald i ALC til mellem $0,50$ og $0,75 \times 10^9$ celler/l hos 8,4 % af patienterne.

Bekræftet ALC til under $0,75 \times 10^9$ celler/l var forbundet med en øget incidens af alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

I de kliniske studier med UC lignede de observerede ændringer i ALC under tofacitinib-behandlingen de ændringer, der blev observeret i kliniske studier med RA.

Neutrofiler

I de kontrollerede kliniske RA-studier sås i de puljede grupper af patienter, der fik 5 eller 10 mg 2 gange dagligt, et bekræftet fald i ANC til under $1,0 \times 10^9$ celler/l hos 0,08 % af patienterne. Der var ingen bekræftede fald i ANC til under $0,50 \times 10^9$ celler/l i nogen af behandlingsgrupperne. Der var ingen klar relation mellem neutropeni og forekomst af alvorlige infektioner.

I RA langtidssikkerhedspopulationen forblev mønstret og forekomsten af bekræftede fald i ANC konsistent med, hvad der blev set i de kontrollerede kliniske studier (se pkt. 4.4).

I de kliniske studier med UC lignede de observerede ændringer i ANC under tofacitinib-behandlingen de ændringer, der blev observeret i kliniske studier med RA.

Leverenzymtests

Bekræftede stigninger i leverenzymmer til mere end 3 gange øvre normalgrænse (3 x ULN) var ikke en almindelig observation hos RA-patienter. Hos patienter med stigning i leverenzymmer resulterede modifikation af behandlingsregimet, såsom nedsat dosis af samtidig DMARD, afbrydelse af tofacitinib-behandlingen eller nedsættelse af tofacitinib-dosis, i fald eller normalisering af leverenzymmer.

I den kontrollerede del af et RA fase 3-monoterapi studie (0-3 måneder) (studie I, se pkt. 5.1) blev der observeret stigning i ALAT > 3 x ULN hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I dette studie blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 1,65 %, 0,41 % og 0 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I et RA fase 3-monoterapi studie (0-24 måneder) (studie VI, se pkt. 5.1) blev der observeret stigning i ALAT > 3 x ULN hos 7,1 %, 3,0 % og 3,0 % af de patienter, der fik henholdsvis MTX, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I dette studie blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 3,3 %, 1,6 % og 1,5 % af de patienter, der fik henholdsvis MTX, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I den kontrollerede del af et RA fase 3-studie, hvor patienterne fik baggrunds-DMARD (0-3 måneder) (studie II-V, se pkt. 5.1), blev der observeret stigninger i ALAT > 3 x ULN hos 0,9 %, 1,24 % og 1,14 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. I disse studier blev der observeret stigning i ASAT > 3 x ULN hos 0,72 %, 0,5 % og 0,31 % af de patienter, der fik henholdsvis placebo, 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I de langvarige RA-forlængelsesstudier blev stigning i ALAT eller ASAT > 3 x ULN observeret hos 1,1 % og 1,4 % af de patienter, der fik henholdsvis tofacitinib 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt som monoterapi. ASAT-stigninger større end 3 gange ULN blev observeret hos <1,0 % både ved 5 mg og 10 mg XELJANZ 2 gange dagligt.

I de langvarige RA-forlængelsesstudier med baggrunds-DMARD blev ALAT-stigning > 3 x ULN observeret hos hhv. 1,8 % og 1,6 % af de patienter, der fik henholdsvis tofacitinib 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt. ASAT-stigning > 3 x ULN blev observeret hos <1,0 % både ved 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

I de kliniske studier med UC lignede de observerede ændringer i leverenzymtests under tofacitinib-behandlingen de ændringer, der blev observeret i kliniske studier med RA.

Lipider

I de kontrollerede, dobbeltblinde kliniske RA-studier blev stigning i lipidparametre (total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider) først vurderet 1 måned efter initiering af tofacitinib. Der blev observeret stigninger på dette tidspunkt, og de forblev herefter stabile.

Ændringer i lipidparametre i forhold til *baseline* frem til slutningen (6-24 måneder) af de kontrollerede kliniske RA-studier opsummeres nedenfor:

- Gennemsnitligt steg LDL-kolesterol med 15 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 20 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 12 og med 16 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 19 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 24.
- Gennemsnitligt steg HDL-kolesterol med 17 % i armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 18 % i armen, der fik 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, ved måned 12 og med 19 % i

armen, der fik 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt, og med 20 % i armen, der fik 10 mg 2 gange dagligt, ved måned 24.

Lipidniveauerne vendte tilbage til *baseline*-værdier efter seponering af tofacitinib.

Gennemsnitsratioer for LDL-kolesterol:HDL-kolesterol og apolipoprotein B (ApoB):ApoA1 var stort set uændrede hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib.

I et kontrolleret klinisk RA-studie returnerede det forhøjede LDL-kolesterol og ApoB til niveauet før behandling som respons på statinbehandling.

I RA langtidsikkerhedspopulationen forblev stigninger i lipidparametre konsistente med, hvad der blev set i de kontrollerede kliniske studier.

I de kliniske studier med UC lignede de observerede ændringer i lipider under tofacitinib-behandlingen de ændringer, der blev observeret i kliniske studier med RA.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges for symptomer på bivirkninger. Der er ikke nogen specifik antidot mod en overdosis af tofacitinib. Behandlingen skal være symptomatisk og støttende.

Farmakokinetiske data hos raske frivillige til og med en enkelt dosis på 100 mg antyder, at mere end 95 % af den administrerede dosis kan forventes at blive elimineret inden for 24 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ACT-kode: L04AA29

Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv JAK-hæmmer. I enzymatiske assays hæmmer tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TyK2. Derimod har tofacitinib en højere grad af selektivitet over for andre kinaser i det humane genom. I humane celler hæmmer tofacitinib fortrinsvist signalering gennem heterodimere cytokinreceptorer, som er forbundet med JAK3 og/eller JAK1, med funktionel selektivitet for cytokinreceptorer, som signalerer via JAK2-par. Hæmning af JAK1 og JAK3 med tofacitinib dæmper signalering af interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og type I- og type II-interferoner, hvilket vil medføre modulering af immun- og inflammationsresponsen.

Farmakodynamisk virkning

Hos RA-patienter var behandling med tofacitinib i op til 6 måneder forbundet med dosisafhængig reduktion af cirkulerende CD16/56+ naturlige dræberceller (NK) med anslået maksimal reduktion ca. 8-10 uger efter behandlingsstart. Disse ændringer forsvandt generelt inden for 2-6 uger efter seponering. Behandling med tofacitinib var forbundet med en dosisafhængig stigning i antallet af B-celler. Ændringer i antal cirkulerende T-lymfocytter og undergrupper af T-lymfocytter (CD3+, CD4+ og CD8+) var små og inkonsistente.

Efter langtidsbehandling (den mediane behandlingsvarighed med tofacitinib var cirka 5 år) viste CD4+- og CD8+-tallene mediane reduktioner på henholdsvis 28 % og 27 % i forhold til *baseline*. I modsætning til det observerede fald efter korttidsbehandling viste CD16/56+-NK-celletallet en median stigning på 73 % fra *baseline*. CD19+-B-celletallet viste ikke nogen yderligere stigning efter langtidsbehandling med tofacitinib. Alle disse ændringer i undergrupper af lymfocytter vendte tilbage mod *baseline*-værdier efter midlertidig behandlingsafbrydelse. Der var ingen evidens for en sammenhæng mellem alvorlige eller opportunistiske infektioner eller herpes zoster og lymfocyt-undergruppe-tal (se pkt. 4.2 for monitorering af absolut lymfocytaltal).

Ændringerne i niveauerne af totalserum IgG, IgM og IgA i løbet af 6 måneders behandling med tofacitinib hos RA-patienter var små og ikke dosisafhængige og svarende til dem, der blev set med placebo, hvilket indikerer fravær af systemisk humoral suppression.

Efter behandlingsstart med tofacitinib hos RA-patienter blev der observeret et hurtigt fald i serum-C-reaktivt protein (CRP), som blev opretholdt under behandlingen. De ændringer i CRP, der blev observeret ved behandling med tofacitinib, reverserede ikke helt inden for 2 uger efter seponering, hvilket antyder, at den farmakodynamiske aktivitet varer længere end svarende til halveringstiden.

Vaccinestudier

I kontrollerede kliniske studier med RA-patienter, der startede med tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt eller placebo, var antallet af respondenter på influenzavaccine ens i de 2 grupper: tofacitinib (57 %) og placebo (62 %). For pneumokokpolysaccharidvaccine var antallet af respondenter følgende: 32 % for tofacitinib plus MTX, 62 % for tofacitinib-monoterapi, 62 % for MTX-monoterapi og 77 % for placebo. Den kliniske relevans af dette kendes ikke, men der blev opnået lignende resultater i et særskilt vaccinestudie med influenza- og pneumokokpolysaccharidvacciner hos patienter, der fik langtidsbehandling med 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt.

Der er gennemført et kontrolleret studie hos RA-patienter, som fik baggrunds-MTX, og som blev immuniseret med en levende svækket virusvaccine (Zostavax[®]) 2 til 3 uger før, de begyndte 12 ugers behandling med 5 mg tofacitinib 2 gange dagligt eller placebo. Der blev observeret evidens for humoralt og cellemedieret respons på VZV både i tofacitinib-gruppen og i placebogruppen efter 6 uger. Disse responser var lig det, der blev observeret hos raske frivillige på 50 år og derover. En patient uden varicella-infektion i anamnesen og ingen antistoffer mod varicella ved *baseline* oplevede disseminering af den varicella-stamme, der var i vaccinen, 16 dage efter vaccinationen. tofacitinib-behandlingen blev seponeret, og patienten kom sig igen efter behandling med standarddoser af antiviral medicin. Denne patient havde derefter et robust om end forsinket humoralt og cellulært respons på vaccinen (se pkt. 4.4).

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

Tofacitinibs virkning og sikkerhed blev vurderet i 6 randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede multicenterstudier hos patienter over 18 år, som havde fået konstateret aktiv RA i henhold til kriterierne fra *American College of Rheumatology* (ACR). Tabel 7 indeholder oplysninger om relevante karakteristika for studiedesign og populationer.

Tabel 7: Kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 mg og 10 mg 2 gange dagligt hos RA-patienter

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-naive ^a	MTX-IR
Kontrol	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Baggrundsmedicin	Ingen ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Ingen ^b	3 parallelle arme: <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib monoterapi • Tofacitinib+ MTX • ADA+MTX
Hovedelementer	Monoterapi	Forskellige csDMARD	Aktiv kontrol (ADA)	Røntgen	TNFi-IR	Monoterapi, aktiv komparator (MTX), røntgen	Tofacitinib med og uden MTX sammenlignet med ADA med MTX
Antal patienter behandlet	610	792	717	797	399	956	1.146
Samlet studievarighed	6 måneder	1 år	1 år	2 år	6 måneder	2 år	1 år
Co-primære effektmål ^c	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Måned 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Måned 6: mTSS ACR70	Måned 6: ACR50
Tidspunkt for skift fra placebo til 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt	Måned 3	Måned 6 (forsøgspersoner på placebo med < 20 % forbedring af antal hævede og ømme led skiftede til tofacitinib ved måned 3)			Måned 3	Ikke relevant	Ikke relevant

^{a.} ≤3 ugentlige doser (MTX-naive).

^{b.} Malariamidler var tilladt.

^{c.} De co-primære effektmål var følgende: gennemsnitlig ændring fra *baseline* i mTSS, procent forsøgspersoner, der opnåede ACR20- eller ACR70-respons, gennemsnitlig ændring fra *baseline* i HAQ-DI, procent forsøgspersoner, der opnåede DAS28-4(ESR) < 2,6 (remission).

mTSS = modificeret total Sharp-score, ACR20 (70) = *American College of Rheumatology* ≥ 20 % (≥ 70 %) forbedring, DAS28 = *Disease Activity Score* 28 led, ESR = erythrocyt-sedimentationshastighed, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, IR = utilstrækkeligt respons, csDMARD = konventionel syntetisk DMARD, TNFi = tumornekrosefaktorhæmmer, ADA = adalimumab, MTX = methotrexat.

Klinisk respons

ACR-respons

Procentdelen af tofacitinib-behandlede patienter, der opnåede ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i studierne ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start og ORAL Strategy vises i tabel 8. I alle studier havde patienter, der blev behandlet med 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, statistisk signifikante ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater ved måned 3 og måned 6 *versus* placebogruppen (eller *versus* MTX i ORAL Start).

I løbet af studiet ORAL Strategy var respons på tofacitinib 5 mg to gange dagligt + MTX numerisk ens sammenlignet med adalimumab 40 mg + MTX og begge var numerisk højere end tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

Behandlingseffekten var sammenlignelig hos patienterne uafhængigt af status af reumafaktor, alder, køn, race eller sygdomsstatus. Behandlingseffekt indtrådte hurtig (så tidligt som uge 2 i studierne ORAL Solo, ORAL Sync og ORAL Step), og effekten blev stadig bedre i takt med behandlingsvarigheden. Som for det generelle ACR-respons hos patienter, der blev behandlet med 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, blev alle komponenter i ACR-responset konsekvent forbedret i forhold til *baseline* i alle studier, inklusive antal ømme og hævede led, patientens og lægens overordnede vurdering, indeks for funktionsnedsættelse, smertevurdering og CRP sammenlignet med patienter, der fik placebo plus MTX eller andre DMARDs.

Tablet 8: Andel (%) af patienter med et ACR-respons

ORAL Solo: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD					
Effekt mål	Tid	Placebo N= 122	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt monoterapi N= 241		Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt monoterapi N= 243
ACR20	Måned 3	26	60***		65***
	Måned 6	NA	69		71
ACR50	Måned 3	12	31***		37***
	Måned 6	NA	42		47
ACR70	Måned 3	6	15*		20***
	Måned 6	NA	22		29
ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD					
Effekt mål	Tid	Placebo + DMARD N= 158	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + DMARD N= 312		Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + DMARD N= 315
ACR20	Måned 3	27	56***		63***
	Måned 6	31	53***		57***
	Måned 12	Ikke relevant	51		56
ACR50	Måned 3	9	27***		33***
	Måned 6	13	34***		36***
	Måned 12	Ikke relevant	33		42
ACR70	Måned 3	2	8**		14***
	Måned 6	3	13***		16***
	Måned 12	Ikke relevant	19		25
ORAL Standard: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX					
Effekt mål	Tid	Placebo N= 105	Tofacitinib 2 gange dagligt + MTX		Adalimumab 40 mg hver anden uge + MTX N= 199
ACR20			5 mg N= 198	10 mg N= 197	
	Måned 3	26	59***	57***	56***
	Måned 6	28	51***	51***	46**
	Måned 12	Ikke relevant	48	49	48
ACR50	Måned 3	7	33***	27***	24***
	Måned 6	12	36***	34***	27**
	Måned 12	Ikke relevant	36	36	33
ACR70	Måned 3	2	12**	15***	9*
	Måned 6	2	19***	21***	9*
	Måned 12	Ikke relevant	22	23	17

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

ORAL Strategy: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX				
Effekt mål	Tid	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt N=384	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Måned 3	62,50	70,48†	69,17
	Måned 6	62,84	73,14†	70,98
	Måned 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Måned 3	31,51	40,96†	37,31
	Måned 6	38,28	46,01†	43,78
	Måned 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Måned 3	13,54	19,41†	14,51
	Måned 6	18,23	25,00†	20,73
	Måned 12	21,09	28,99†	25,91

* p< 0,05, ** p< 0,001, *** p< 0,0001 versus placebo (versus MTX i ORAL Start studiet)

†p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg for ORAL Strategy (normale p-værdier uden justeringer for multiple sammenligninger)

N=antal forsøgspersoner analyseret, ACR20/50/70=American College of Rheumatology ≥ 20, 50, 70 % forbedring; MTX=methtotrexat.

DAS28-4(ESR)-respons

Patienter i fase 3-studierne havde en gennemsnitlig *Disease Activity Score* (DAS28-4[ESR]) på 6,1-6,7 ved *baseline*. Signifikante reduktioner i DAS28-4(ESR) i forhold til *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 1,8-2,0 og 1,9-2,2 blev observeret ved måned 3 hos patienter, der fik henholdsvis 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, sammenlignet med placebogruppen (0,7-1,1). Andelen af patienter, der opnåede DAS28 klinisk remission (DAS28-4(ESR) < 2,6) i Oral Step-, Oral Sync- og Oral Standard-studierne, vises i tabel 9.

Tabel 9: Antal (%) forsøgspersoner, der opnåede DAS28-4(ESR) <2,6 remission ved 3 og 6 måneder

	Tid	N	%
ORAL Step: Patienter med utilstrækkeligt respons på TNF Inhibitor			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 3	133	6
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 3	134	8*
Placebo + MTX	Måned 3	132	2
ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Måned 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt	Måned 6	315	11***
Placebo	Måned 6	158	3
ORAL Standard: Patienter med utilstrækkeligt respons på MTX			
Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Måned 6	197	11***
Adalimumab 40 mg s.c. hver anden uge + MTX	Måned 6	199	6*
Placebo + MTX	Måned 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 versus placebo, s.c.=subkutant, N=antal forsøgspersoner analyseret

Radiografisk respons

I ORAL Scan og ORAL Start blev hæmning af progression af strukturel ledsade vurderet radiografisk og udtrykt som gennemsnitlig ændring fra *baseline* i mTSS og dets komponenter, erosionsscore og score for afsmalnet ledspalte (JSN), ved måned 6 og 12.

I ORAL Scan blev der givet 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt plus baggrunds-MTX, hvilket resulterede i betydelig større hæmning af progression af strukturel skade sammenlignet med placebo plus MTX ved måned 6 og 12. For tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt plus MTX var der en lignende effekt på gennemsnitlig progression af strukturel skade (ikke statistisk signifikant). Analyse af erosion og JSN-score var i overensstemmelse med de overordnede resultater.

I placebo plus MTX-gruppen havde 78 % af patienterne ikke radiografisk progression (mTSS-ændringer mindre eller lig 0,5) ved måned 6 sammenlignet med henholdsvis 89 % og 87 % af de patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt (plus MTX). Begge værdier er signifikante *versus* placebo plus MTX.

I ORAL Start resulterede tofacitinib-monoterapi i en signifikant større hæmning af progression af strukturel skade sammenlignet med MTX ved måned 6 og 12 som vist i tabel 10. Hæmningen var opretholdt ved måned 24. Analyser af erosion og JSN-scoring stemte overens med de overordnede resultater.

I MTX-gruppen havde 70 % af patienterne ikke radiografisk progression ved måned 6 sammenlignet med 83 % og 90 % af de patienter, der fik hhv. 5 mg og 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt. Begge værdier er signifikante *versus* MTX.

Tabel 10: Radiografiske ændringer ved 6 og 12 måneder

	ORAL Scan: Patienter med utilstrækkelig respons på MTX				
	Placebo + MTX N= 139 Gennemsnit (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX N= 277 Gennemsnit (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX Gennemsnitlig forskul fra placebo ^b (CI)	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX N= 290 Gennemsnit (SD) ^a	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX Gennemsnitlig forskul fra placebo ^b (CI)
mTSS ^c					
Baseline	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Måned 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Måned 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: MTX-naïve				
	MTX N= 168 Gennemsnit (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt N= 344 Gennemsnit (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt Gennemsnitlig forskul fra MTX ^d (CI)	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt N= 368 Gennemsnit (SD) ^a	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt Gennemsnitlig forskul fra MTX ^d (CI)
mTSS ^c					
Baseline	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Måned 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Måned 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a SD = Standardafvigelse

^b Forskel mellem middelværdierne, fundet ved mindste kvadraters metode, for tofacitinib minus placebo (95% CI = 95% konfidensinterval)

^c Måned 6- og Måned 12-data er den gennemsnitlige ændring fra *baseline*

^d Forskel mellem middelværdierne, fundet ved mindste kvadraters metode, for tofacitinib minus MTX (95% CI = 95% konfidensinterval)

Respons for fysisk funktion og helbredsrelaterede resultater

Tofacitinib, alene eller kombineret med MTX, har vist forbedringer i fysisk funktion, målt ved HAQ-DI. Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, udviste en signifikant forbedring fra

baseline i fysisk funktion sammenlignet med placebogrupper ved måned 3 (studierne ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Step) og måned 6 (studierne ORAL Sync og ORAL Standard). Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, udviste en signifikant større forbedring i fysisk funktion sammenlignet med placebogrupper så tidligt som uge 2 i ORAL Solo og ORAL Sync. Ændringer i HAQ-DI i forhold til *baseline* i studierne ORAL Standard, Oral Step og ORAL Sync vises i Tabel 11.

Tabel 11: Gennemsnitlig ændring (LS) fra *baseline* i HAQ-DI ved 3 måneder

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + MTX	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + MTX	Adalimumab 40 mg hver anden uge + MTX
ORAL Standard: MTX			
N= 96	N= 185	N= 183	N= 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Patienter med utilstrækkeligt respons på TNF			
N= 118	N= 117	N= 125	Ikke relevant
-0,18	-0,43***	-0,46***	Ikke relevant
Placebo + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt + DMARD(s)	
ORAL Sync: Patienter med utilstrækkeligt respons på DMARD			
N= 147	N= 292	N= 292	Ikke relevant
-0,21	-0,46***	-0,56***	Ikke relevant

*** p<0,0001, tofacitinib *versus* placebo + MTX, LS = beregnet ved mindste kvadraters metode, N = antal patienter,

HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved hjælp af *Short Form Health Survey* (SF-36). Patienter, som fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, oplevede signifikant større forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebogrupper inden for alle 8 områder samt i scorerne for fysisk helbred og psykisk helbred ved måned 3 i ORAL Solo, ORAL Scan og ORAL Step. I ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i SF-36 opretholdt til måned 12 hos patienter, der fik tofacitinib.

Forbedring i træthed blev evalueret ved hjælp af *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F)-skemaet ved måned 3 i alle studierne. Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, opnåede signifikant større forbedringer fra *baseline* i træthed sammenlignet med placebo i alle 5 studier. I ORAL Standard og ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i FACIT-F opretholdt til måned 12 hos patienter, der fik tofacitinib.

Forbedring i søvn blev vurderet ved måned 3 i alle studierne ved hjælp af skemaerne *Sleep Problems Index I* og *II* fra studiet *Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep)*. Patienter, der fik 5 mg eller 10 mg tofacitinib 2 gange dagligt, opnåede betydeligt større forbedringer fra *baseline* i begge skemaer sammenlignet med placebogrupper i ORAL Sync, ORAL Standard og ORAL Scan. I ORAL Standard og ORAL Scan blev de gennemsnitlige forbedringer i begge skemaer opretholdt til måned 12 hos patienter, der blev behandlet med tofacitinib.

Varighed af klinisk respons

Varigheden af effekt blev vurderet ved hjælp af ACR20-, ACR50- og ACR70-responstraterne i studier med en varighed på op til to år. Ændringer i gennemsnitlig HAQ-DI og DAS28-4(ESR) blev opretholdt frem til afslutning af studierne i begge tofacitinib-grupper.

Data i det ene igangværende og det ene gennemførte åbne langtid-opfølgingsstudie giver også evidens for vedvarende effekt ved tofacitinib-behandling i op til 7 år.

Psoriasisartrit

Tofacitinibs virkning og sikkerhed blev vurderet i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier hos voksne patienter med aktiv PsA (≥ 3 hævede og ≥ 3 ømme led). Det var påkrævet, at patienterne havde aktiv plaque psoriasis ved screeningsbesøget. De primære effektmål i begge studier var ACR20-responsrate og ændring fra *baseline* i HAQ DI ved måned 3.

I PsA I-studiet (OPAL BROADEN) vurderedes 422 patienter, som tidligere havde haft utilstrækkelig respons (på grund af manglende effekt eller intolerans) på en csDMARD (MTX for 92,7% af patienterne). 32,7% af patienterne i dette studie havde tidligere haft utilstrækkelig respons på >1 csDMARD eller 1 csDMARD og et targeteret syntetisk DMARD (tsDMARD). Tidligere behandling med en TNF-hæmmer var ikke tilladt i OPAL BROADEN. Det var påkrævet, at alle patienter fik 1 samtidig administreret csDMARD. 83,9 % af patienterne fik samtidig administreret MTX, 9,5 % af patienterne fik samtidig administreret sulfasalazin, og 5,7 % af patienterne fik samtidig administreret leflunomid. Medianvarighed af PsA var 3,8 år. Ved *baseline* havde 79,9 % og 56,2 % af patienterne hhv. enthesitis og dactylitis. De patienter, som blev randomiseret til tofacitinib, fik 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt i 12 måneder. De patienter, som blev randomiseret til placebo, blev på en blindet måde overført til enten tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt ved måned 3 og blev behandlet indtil måned 12. De patienter, som blev randomiseret til adalimumab (aktiv kontrolarm), fik 40 mg subkutan hver anden uge i 12 måneder.

I PsA II-studiet (OPAL BEYOND) vurderedes 394 patienter, som var blevet seponeret fra en TNF-hæmmer på grund af manglende virkning eller intolerans. 36,0 % havde tidligere haft utilstrækkelig respons på > 1 biologisk DMARD. Det var påkrævet, at alle patienter fik 1 samtidig administreret csDMARD. 71,6 % af patienterne fik samtidig administreret MTX, 15,7 % af patienterne fik samtidig administreret sulfasalazin og 8,6 % af patienterne fik samtidig administreret leflunomid. Medianvarighed af PsA var 7,5 år. Ved *baseline* havde 80,7 % og 49,2 % af patienterne hhv. enthesitis og dactylitis. De patienter, som blev randomiseret til tofacitinib, fik 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt i 6 måneder. De patienter, som blev randomiseret til placebo, blev på en blindet måde overført ved måned 3 til enten tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt ved måned 3 og blev behandlet indtil måned 6.

Tegn og symptomer

Behandling med tofacitinib resulterede i signifikante forbedringer af visse PsA-tegn og symptomer, vurderet i henhold til ACR20 kriterierne sammenlignet med placebo ved måned 3. Effekteresultaterne for de vigtige effektmål er vist i tabel 12.

Tabel 12: Andel (%) af patienter med PsA, som opnåede klinisk respons og gennemsnitlig ændring fra *baseline* i studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND

Behandlingsgruppe	Konventionel syntetisk DMARD Patienter med utilstrækkeligt respons ^a (TNFi-naive)			TNFi Patienter med utilstrækkeligt respons ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Adalimumab 40 mg s.c. en gang hver anden uge	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Måned 3	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
Måned 6	IR	59 %	64 %	IR	60 %
Måned 12	IR	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Måned 3	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
Måned 6	IR	38 %	42 %	IR	38 %
Måned 12	IR	45 %	41 %	-	-

	Konventionel syntetisk DMARD Patienter med utilstrækkeligt respons ^a (TNFi-naive)			TNFi Patienter med utilstrækkeligt respons ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Behandlingsgruppe	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Adalimumab 40 mg s.c. en gang hver anden uge	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt
N	105	107	106	131	131
ACR70					
Måned 3	5 %	17 % ^{e,*}	19 %*	10 %	17 %
Måned 6	IR	18 %	30 %	IR	21 %
Måned 12	IR	23 %	29 %	-	-
Δ LEI ^f					
Måned 3	-0,4	-0,8	-1,1*	-0,5	-1,3*
Måned 6	IR	-1,3	-1,3	IR	-1,5
Måned 12	IR	-1,7	-1,6	-	-
Δ DSS ^f					
Måned 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2*
Måned 6	IR	-5,2	-5,4	IR	-6,0
Måned 12	IR	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Måned 3	15 %	43 % ^{d,***}	39 %**	14 %	21 %
Måned 6	IR	46 %	55 %	IR	34 %
Måned 12	IR	56 %	56 %	-	-

* Nominel $p \leq 0,05$; ** Nominel $p \leq 0,001$; *** Nominel $p < 0,0001$ for aktiv behandling *versus* placebo i måned 3.

Forkortelser: BSA = legemsoverfladeareal, Δ LEI = ændring fra *baseline* i Leeds Enthesitis Index, Δ DSS = ændring fra *baseline* i *Dactylitis Severity Score*, ACR20/50/70 = *American College of Rheumatology* ≥ 20 %, 50 %, 70 % forbedring, csDMARD = konventionelt syntetisk sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, N = antal randomiserede og behandlede patienter, IR = ikke relevant, da data fra placebo-behandling ikke er tilgængelige ud over måned 3 på grund af placebo overført til tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg 2 gange dagligt, s.c. = subkutant, TNFi = tumornekrosefaktorinhibitor; PASI = *Psoriasis Area and Severity index*, PASI75 = ≥ 75 % forbedring i PASI.

^a Utilstrækkelig respons på mindst 1 csDMARD på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

^b Utilstrækkelig respons på mindst 1 TNFi på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

^c OPAL BEYOND havde en varighed på 6 måneder.

^d Opnået statistisk signifikans globalt ved $p \leq 0,05$ iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

^e Opnået statistisk signifikans inden for ACR-serien (ACR50 og ACR70) ved $p < 0,05$ iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

^f For patienter med en *baseline* score > 0 .

^g For patienter med en *baseline* BSA på ≥ 3 % og PASI > 0 .

Både TNF-hæmmer-naive-patienter og patienter med utilstrækkeligt respons på TNF-hæmmer, som blev behandlet med tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, havde signifikant højere ACR20-responrater sammenlignet med placebo ved måned 3. En undersøgelse af alder, køn, race, sygdomsaktivitet ved *baseline* og PsA-undertype viste ingen forskel i respons på tofacitinib. Antallet af patienter med arthritis mutilans eller aksial involvering var for lille til at kunne foretage en meningsfuld vurdering. Der blev observeret statistisk signifikante ACR20-responrater med tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt i begge studier så tidligt som i uge 2 (første vurdering efter *baseline*) sammenlignet med placebo.

I OPAL BROADEN-studiet opnåede 26,2 %, 25,5 % og 6,7 % af de patienter, som fik hhv. tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, adalimumab og placebo, *Minimal Disease Activity* (MDA)-respons (behandlingsforskel mellem tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt og placebo var 19,5 % [95 % CI: 9,9; 29,1]) ved måned 3. I OPAL BEYOND havde 22,9 % og 14,5 % af de patienter, som fik hhv. tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt og placebo, MDA-respons. Dog havde patienter, som fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, ikke et nominelt statistisk signifikant respons (behandlingsforskel fra placebo 8,4 % [95 % CI: -1,0; 17,8]) ved måned 3).

Radiografisk respons

I OPAL BROADEN-studiet blev progression af strukturel ledskaede vurderet radiografisk ved hjælp af *van der Heijde modified Total Sharp Score* (mTSS), og procentdelen af patienter med radiografisk progression (mTSS-stigning fra *baseline* på mere end 0,5) blev vurderet ved måned 12. Ved måned 12 havde 96 % og 98 % af de patienter, som fik hhv. Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt og adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge, ingen radiografisk progression (mTSS-stigning fra *baseline* på mindre end eller lig med 0,5).

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

Forbedring i fysisk funktion blev vurderet ved hjælp af HAQ-DI. Patienter, som fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, havde en større forbedring ($p < 0,05$) fra *baseline* i fysisk funktion sammenlignet med placebo ved måned 3 (se tabel 13).

Tabel 13: Ændring fra *baseline* i HAQ-DI i PsA-studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND

Behandlings-gruppe	Mindste kvadraters gennemsnitlige ændring fra <i>baseline</i> i HAQ-DI				
	Konventionel syntetisk DMARD Patienter med utilstrækkeligt respons ^a (TNFi-naive)			TNFi Patienter med utilstrækkeligt respons ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt	Adalimumab 40 mg s.c. en gang hver anden uge	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt
N	104	107	106	131	129
Måned 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Måned 6	IR	-0,45	-0,43	IR	-0,44
Måned 12	IR	-0,54	-0,45	IR	IR

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

Forkortelser: DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, IR = ikke relevant, N = samlet antal patienter i den statistiske analyse, s.c. = subkutant, TNFi = tumornekrosefaktorinhibitor.

^a Utilstrækkeligt respons på mindst én konventionelt syntetisk DMARD (csDMARD) på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

^b Utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer (TNFi) på grund af manglende effekt og/eller intolerans.

^c Opnåede statistisk signifikans globalt ved $p \leq 0,05$ iht. den forud specificerede trinvis testprocedure.

HAQ-DI-responsraten (respons defineres som et fald fra *baseline* på $\geq 0,35$) ved måned 3 i studierne OPAL BROADEN og OPAL BEYOND var på hhv. 53 % og 50 % hos patienter, som fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, hhv. 31 % og 28 % hos patienter, som fik placebo, og 53 % hos patienter, som fik adalimumab 40 mg subkutant en gang hver anden uge (kun OPAL BROADEN).

Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved hjælp af SF-36v2-skemaet, og fatigue blev vurderet ved hjælp af FACIT-F-skemaet. Patienter, der fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, opnåede en større forbedring i fysisk funktion fra *baseline* sammenlignet med placebo i SF-36v2, i den sammenlagte SF-36v2-score og i FACIT-F-score ved måned 3 i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND (nominel $p < 0,05$). Forbedringerne fra *baseline* i SF-36v2 og FACIT-F var opretholdt ved måned 6 (OPAL BROADEN og OPAL BEYOND) og måned 12 (OPAL BROADEN).

Patienter, som fik tofacitinib 5 mg 2 gange dagligt, havde en større forbedring af artritmerter (målt på en 0-100 visuel analog skala) fra *baseline* i uge 2 (første vurdering efter *baseline*) til måned 3 sammenlignet med placebo i studierne OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND (nominel $p \leq 0,05$).

Ulcerativ colitis

Virkingen og sikkerheden af tofacitinib til behandlingen af voksne patienter med moderat til svær aktiv UC (Mayo-score 6 til 12 med endoskopisk subscore ≥ 2 og rektal blødnings-subscore ≥ 1) blev vurderet i 3 multicenter, dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede studier: 2 identiske induktionsstudier (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2) efterfulgt af ét

vedligeholdelsesstudie (OCTAVE Sustain). Mindst én konventionel behandling var mislykkedes for de inkluderede patienter, herunder kortikosteroider, immunomodulatorer og/eller en TNF-hæmmer. Samtidige, stabile doser med orale aminosalicylater og kortikosteroider (prednison eller tilsvarende daglig dosis op til 25 mg) var tilladt med nedtrapning af kortikosteroider til obligatorisk seponering inden for 15 uger fra inklusionen i vedligeholdelsesstudiet. Tofacitinib blev givet som monoterapi (dvs. uden samtidig anvendelse af biologiske lægemidler og immunosuppressiva) mod UC.

Tabel 14 indeholder yderligere vigtige oplysninger om studiedesign og populationsegenskaber.

Tabel 14: Kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 mg og 10 mg to gange dagligt hos patienter med UC

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Behandlingsgrupper (Randomiseringsratio)	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt Placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt Placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg To gange dagligt Tofacitinib 10 mg To gange dagligt Placebo (1:1:1)
Antal inkluderede patienter	598	541	593
Studiets varighed	8 uger	8 uger	52 uger
Primært effektmål	Remission	Remission	Remission
Vigtige, sekundære effektmål	Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden	Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden	Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden Vedvarende kortikosteroidfri remission hos patienter i remission ved baseline
Tidligere TNFi-svigt	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Tidligere kortikosteroid-svigt	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Tidligere immunosuppressiva-svigt	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Baseline anvendelse af kortikosteroider	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Forkortelser: TNFi = Tumornekrosefaktorhæmmer (Tumour necrosis factor inhibitor); UC = Ulcerativ colitis.

Endvidere blev tofacitinibs sikkerhed og effekt vurderet i et åbent, langvarigt forlængelsesstudie (OCTAVE Open). Patienter, der fuldførte ét af induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2), men ikke opnåede klinisk respons, eller patienter, der fuldførte eller udgik tidligt pga. behandlingssvigt i vedligeholdelsesstudiet (OCTAVE Sustain), var egnede til OCTAVE Open. Patienter fra OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2, der ikke opnåede klinisk respons efter 8 uger i OCTAVE Open, skulle udgå af OCTAVE Open. Nedtrapning af kortikosteroider var også påkrævet ved inklusionen i OCTAVE Open.

Induktionseffektdata (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2)

Det primære effektmål for OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2 var andelen af patienter i remission ved uge 8, og det vigtige, sekundære effektmål var andelen af patienter med forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden ved uge 8. Remission blev defineret som klinisk remission (en samlet Mayo-score ≤ 2 uden nogen individuel subscore > 1) og en subscore for rektal blødning på 0. Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en endoskopisk subscore på 0 eller 1.

En signifikant større andel af patienter behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt opnåede remission, forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden og klinisk respons ved uge 8 sammenlignet med placebo i begge studier som vist i Tabel 15.

Effektresultaterne baseret på de endoskopiske vurderinger på studiecentrene var konsistente med resultaterne baseret på de centrale endoskopivurderinger.

Tabel 15: Andelen af patienter, der opfylder effektmål ved uge 8 (OCTAVE Induction 1-studiet og OCTAVE Induction 2-studiet)

Effektmål	OCTAVE Induction 1-studiet			
	Central endoskopivurdering		Lokal endoskopivurdering	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt	Placebo	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remission ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Klinisk respons ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
Effektmål	OCTAVE Induction 2-studiet			
	Central endoskopivurdering		Lokal endoskopivurdering	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt	Placebo	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remission ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Forbedring af endoskopisk visning af slimhinderne ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden ^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 = Antallet af patienter i analysesættet.

- Primært effektmål: Remission blev defineret som klinisk remission (en Mayo-score ≤ 2 uden nogen individuel subscore > 1) og en subscore for rektal blødning på 0.
- Vigtigt, sekundært effektmål: Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0 (normal eller inaktiv sygdom) eller 1 (erythema, nedsat vaskulært mønster).
- Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0.
- Klinisk respons blev defineret som en reduktion af Mayscoren i forhold til baseline på ≥ 3 point og ≥ 30 %, med en ledsagende reduktion af subscoren for rektal blødning på ≥ 1 point eller en absolut subscore for rektal blødning på 0 eller 1.

I begge undergrupper af patienter med eller uden tidligere svigt af TNF-hæmmer opnåede en større andel af patienter, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, remission og forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden ved uge 8 sammenlignet med placebo. Denne behandlingsforskel var konsistent mellem de to undergrupper (Tabel 16).

Tabel 16. Andel af patienter, der opfylder primære og vigtige, sekundære effektmål ved uge 8 efter TNF-hæmmer-behandlingsundergrupper (OCTAVE Induction 1-studiet og OCTAVE Induction 2-studiet, central endoskopivurdering)

OCTAVE Induction 1-studiet		
Effektmål	Placebo N=122	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt N=476
Remission^a		
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden^c		
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE Induction 2-studiet		
Effektmål	Placebo N=112	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt N=429
Remission^a		
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden^c		
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = Tumornekrosefaktor, N = Antallet af patienter i analysesættet.

- ^a. Remission blev defineret som klinisk remission (en Mayo-score ≤ 2 uden nogen individuel subscore > 1) og en subscore for rektal blødning på 0.
- ^b. Omfattede TNF-hæmmer-naive patienter
- ^c. Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0 (normal eller inaktiv sygdom) eller 1 (erythema, nedsat vaskulært mønster).

Så tidligt som ved det tidligst planlagte studiebesøg i uge 2 og ved hvert efterfølgende besøg blev der observeret signifikante forskelle mellem tofacitinib 10 mg to gange dagligt og placebo i ændringen fra baseline, hvad angår rektal blødning og afføringshyppighed og partiel Mayo-score.

Vedligeholdelse (OCTAVE Sustain)

Patienter, der fuldførte 8 uger i ét af induktionsstudierne og opnåede klinisk respons, blev randomiseret igen til OCTAVE Sustain; 179 ud af 593 (30,2 %) patienter var i remission ved baseline for OCTAVE Sustain.

Det primære effektmål i OCTAVE Sustain var andelen af patienter i remission ved uge 52. De to vigtige, sekundære effektmål var andelen af patienter med forbedring af det endoskopiske udseende ved uge 52, og andelen af patienter med vedligeholdte kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved baseline for OCTAVE Sustain.

En signifikant større andel af patienter i begge behandlingsgrupper, tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt, opnåede de følgende effektmål ved uge 52 sammenlignet med placebo: remission, forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden, normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden, opretholdelse af klinisk respons, remission hos patienter i remission ved

baseline og opretholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved baseline, som vist i Tabel 17.

Tabel 17: Andel af patienter, der opfylder effektmål ved uge 52 (OCTAVE Sustain)

Effektmål	Central endoskopivurdering			Lokal endoskopivurdering		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg To gange dagligt N=198	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg To gange dagligt N=198	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt N=197
Remission ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinderne ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Opretholdelse af klinisk respons ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remission hos patienter i remission ved baseline ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Opretholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved baseline ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Kortikosteroidfri remission hos patienter, der tager kortikosteroider ved baseline ^{a,g}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

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

N = Antallet af patienter i analysesættet.

^a. Remission blev defineret som klinisk remission (en Mayo-score ≤ 2 uden nogen individuel subscore > 1) og en subscore for rektal blødning på 0.

^b. Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0 (normal eller inaktiv sygdom) eller 1 (erythema, nedsat vaskulært mønster).

^c. Normalisering af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0.

^d. Opretholdelse af klinisk respons blev defineret ud fra en reduktion i induktionsstudiets (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) baseline Mayo-score på ≥ 3 point og ≥ 30 %, med en ledsagende reduktion i subscoren for rektal blødning på ≥ 1 point eller en subscore for rektal blødning på 0 eller 1. Patienter skulle have klinisk respons ved baseline i vedligeholdelsesstudiet OCTAVE Sustain.

^e. Opretholdt kortikosteroidfri remission blev defineret som værende i remission uden at tage kortikosteroider i mindst 4 uger før besøget i både uge 24 og 52.

^f. N=59 for placebo, N=65 for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, N=55 for tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

^g. N=101 for placebo, N=101 for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, N=87 for tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

I begge undergrupper af patienter med eller uden tidligere svigt af TNF-hæmmer, opnåede en større andel af patienter, der blev behandlet med enten tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg to gange dagligt, de følgende effektmål ved uge 52 for OCTAVE Sustain sammenlignet med placebo: remission, forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden, eller opretholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved baseline (Tabel 18). Denne behandlingsforskel fra placebo var ens for både tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt i undergruppen af patienter uden tidligere svigt af TNF-hæmmer. I undergruppen af patienter med tidligere svigt af TNF-hæmmer var den observerede behandlingsforskel fra placebo numerisk større for tofacitinib 10 mg to gange dagligt i forhold til tofacitinib 5 mg to gange dagligt med 9,7 til 16,7 procentpoint på tværs af de primære og vigtige, sekundære effektmål.

Tabel 18: Andel af patienter, der opfylder primære og vigtige, sekundære effektmål ved uge 52 efter TNF-hæmmer-behandlingsundergruppe (OCTAVE Sustain, central endoskopivurdering)

Effektmål	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg To gange dagligt N=198	Tofacitinib 10 mg To gange dagligt N=197
Remission^a			
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden^c			
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer ^b	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Opretholdt kortikosteroidfri remission både ved uge 24 og uge 52 hos patienter i remission ved baseline^d			
Med tidligere svigt af TNF-hæmmer	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Uden tidligere svigt af TNF-hæmmer ^b	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = Tumornekrosefaktor, N = Antallet af patienter i analysesættet.

^a. Remission blev defineret som klinisk remission (en Mayo-score ≤ 2 uden nogen individuel subscore > 1) og en subscore for rektal blødning på 0.

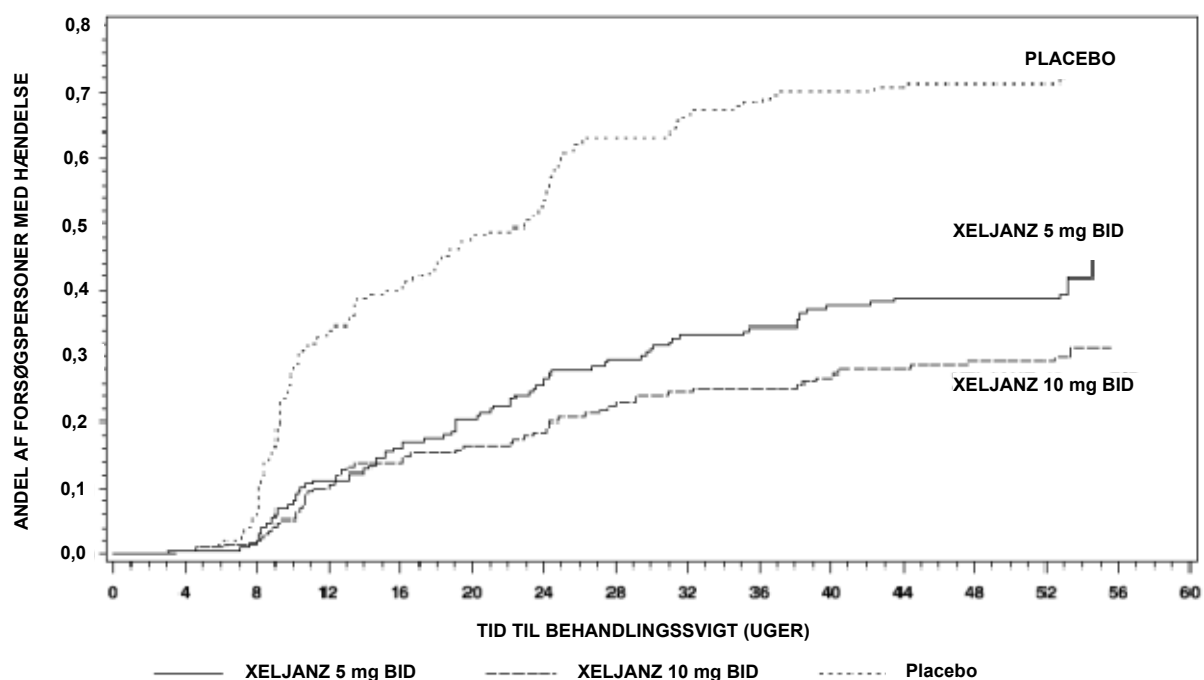
^b. Omfattede TNF-hæmmer-naive patienter.

^c. Forbedring af endoskopisk udseende af slimhinden blev defineret som en Mayo-endoskopisk subscore på 0 (normal eller inaktiv sygdom) eller 1 (erythema, nedsat vaskulært mønster).

^d. Opretholdt kortikosteroidfri remission blev defineret som værende i remission uden at tage kortikosteroider i mindst 4 uger før besøget i både uge 24 og 52.

Andelen af patienter i begge tofacitinib-grupper, der havde behandlingssvigt, var lavere sammenlignet med placebo ved hvert tidspunkt så tidligt som ved uge 8, det første tidspunkt, hvor behandlingssvigt blev vurderet, som vist på Figur 2.

Figur 2. Tid til behandlingssvigt i vedligeholdelsesstudiet OCTAVE Sustain (Kaplan-Meierkurver)



$p < 0,0001$ for tofacitinib 5 mg to gange dagligt *versus* placebo.

$p < 0,0001$ for tofacitinib 10 mg to gange dagligt *versus* placebo.

BID = To gange dagligt.

Behandlingssvigt blev defineret som en stigning i Mayo-scoren på ≥ 3 point fra vedligeholdelsesstudiets baseline, ledsaget af en stigning i subscoren for rektal blødning med ≥ 1 punkt og en stigning i den endoskopiske subscore på ≥ 1 point, hvilket giver en absolut endoskopisk subscore på ≥ 2 efter en minimumsbehandling på 8 uger i studiet.

Sundhedsrelaterede og livskvalitetsresultater

Tofacitinib 10 mg to gange dagligt udviste en større forbedring i forhold til baseline sammenlignet med placebo i scorene for den fysiske komponentoversigt (PCS) og den mentale komponentoversigt (MCS) og i alle 8 domæner af SF-36 i induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). I vedligeholdelsesstudiet (OCTAVE Sustain), udviste tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg to gange dagligt en større forbedringsopretholdelse sammenlignet med placebo i PCS- og MCS-scorene og i alle 8 domæner af SF-36 ved uge 24 og uge 52.

Tofacitinib 10 mg to gange dagligt udviste en større forbedring i forhold til baseline sammenlignet med placebo ved uge 8 i den samlede score og alle 4 domænescorer for spørgeskemaet Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) (tarmsymptomer, systemisk funktion, emotionel funktion og social funktion) i induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). I vedligeholdelsesstudiet (OCTAVE Sustain), påviste tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg to gange dagligt en større forbedringsopretholdelse sammenlignet med placebo i den samlede score og alle 4 domænescorer for IBDQ ved uge 24 og uge 52.

Der blev også observeret forbedringer i EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) og forskellige domæner for spørgeskemaet Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC) i både induktions- og vedligeholdelsesstudierne sammenlignet med placebo.

Åbent forlængelsesstudie (OCTAVE Open)

Patienter, der ikke opnåede klinisk respons i et af induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) efter 8 uger med XEJLANZ 10 mg to gange dagligt, fik lov til at indgå i et åbent forlængelsesstudie (OCTAVE Open). Efter yderligere 8 uger med XEJLANZ 10 mg to gange

dagligt i OCTAVE Open opnåede 53 % (154/293) patienter klinisk respons, og 14 % (42/293) patienter opnåede remission.

Patienter, der opnåede klinisk respons i ét af induktionsstudierne (OCTAVE Induction 1 eller OCTAVE Induction 2) med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, men oplevede behandlingssvigt efter, at deres dosis blev reduceret til tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller efter behandlingsafbrydelse i OCTAVE Sustain (dvs. blev randomiseret til placebo), fik deres dosis øget til tofacitinib 10 mg to gange dagligt i OCTAVE Open. Efter 8 uger på tofacitinib 10 mg to gange dagligt i OCTAVE Open, blev remission opnået hos 35 % (20/58) patienter, der fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt i OCTAVE Sustain og 40 % (40/99) patienter med dosisafbrydelse i OCTAVE Sustain. Efter 12 måneder i OCTAVE Open opnåede henholdsvis 52 % (25/48) og 45 % (37/83) af disse patienter remission.

Efter 12 måneder med OCTAVE Open-studiet forblev 74 % (48/65) af patienterne, der opnåede remission ved studiet OCTAVE Sustain afslutning på enten tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller tofacitinib 10 mg to gange dagligt endvidere i remission, mens de fik tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tofacitinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med juvenil idiopatisk artrit og med ulcerativ colitis (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tofacitinibs PK-profil er kendetegnet ved hurtig absorption (maksimum plasmakoncentration inden for 0,5-1 time), hurtig eliminering (halveringstid ~3 timer) og dosisproportional stigning i systemisk eksponering. *Steady state*-koncentrationer opnås i løbet af 24-48 timer med ubetydelig akkumulering efter administration 2 gange dagligt.

Absorption og fordeling

Tofacitinib absorberes godt og har en oral biotilgængelighed på 74 %. Administration af tofacitinib i forbindelse med et måltid med højt fedtindhold resulterede ikke i ændring i AUC, men C_{max} blev reduceret med 32 %. I kliniske studier blev tofacitinib administreret uden hensyntagen til måltider.

Efter intravenøs administration er fordelingsvolumenet 87 l. Cirka 40 % af cirkulerende tofacitinib bindes til plasmaproteiner. Tofacitinib bindes hovedsageligt til albumin og synes ikke at binde til surt α_1 -glykoprotein. Tofacitinib fordeles ligeligt mellem røde blodlegemer og plasma.

Biotransformation og elimination

Clearance-mekanismer for tofacitinib er cirka 70 % hepatiske metabolisme og 30 % renal udskillelse af uomdannet lægemiddel. Tofacitinib metaboliseres primært af CYP3A4 og i mindre grad af CYP2C19. I et humant studie med radioaktivt mærket tofacitinib tegnede uomdannet aktivt stof sig for mere end 65 % af den samlede cirkulerende radioaktivitet, og de resterende 35 % blev tilskrevet 8 metabolitter, som hver især tegnede sig for mindre end 8 % af den samlede radioaktivitet. Alle metabolitter er blevet observeret i dyrearter og forventes at have en potens, der er 10 gange mindre end tofacitinibs JAK1/3-hæmning. Der er ikke registreret evidens for stereokonvertering i humane prøver. Tofacitinibs farmakologiske aktivitet tilskrives modermolekylet. Tofacitinib er ikke en hæmmer eller inducer af CYP'erne (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4) og ikke en hæmmer af UGT'erne (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, og UGT2B7). Tofacitinib er et substrat for MDR1 *in vitro*, men ikke for brystkræft resistent protein (BCRP), OATP1B1/1B3 eller OCT1/2 og er ikke en hæmmer af MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 eller MRP ved klinisk relevante koncentrationer.

Farmakokinetik hos patienter

Aktiviteten af CYP-enzymet er nedsat hos RA-patienter pga. kronisk inflammation. Hos RA-patienter

varierer tofacitinibs orale clearance ikke med tiden, hvilket peger på, at behandling med tofacitinib ikke normaliserer aktiviteten af CYP-enzymet.

En farmakokinetisk populationsanalyse hos RA-patienter peger på, at den systemiske eksponering (AUC) for tofacitinib ved yderpunkterne for kropsvægt (40 kg, 140 kg) stort set er den samme (inden for 5 %) som for en patient på 70 kg. Det blev estimeret, at AUC er mindre end 5 % større hos ældre patienter på 80 år i forhold til gennemsnitsalderen på 55 år. Det blev estimeret, at AUC for kvinder er 7 % mindre end for mænd. De tilgængelige data viser også, at der ikke er nogen større forskel i AUC for tofacitinib mellem hvide, sorte og asiatiske patienter. Der blev observeret et omtrent lineært forhold mellem kropsvægt og fordelingsvolumen, hvilket resulterer i højere maksimumskoncentrationer (C_{max}) og lavere minimumskoncentrationer (C_{min}) hos slankere patienter. Denne forskel anses dog ikke for at være klinisk relevant. Den inter-individuelle variation (variationskoefficient i %) i AUC for tofacitinib anslås at være cirka 27 %.

Resultaterne fra den farmakokinetiske populationsanalyse hos patienter med aktiv PSA eller moderat til svær UC var i overensstemmelse med de resultater, der sås hos patienter med RA.

Nedsat nyrefunktion

Forsøgspersoner med let (kreatininclearance 50-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) og svært (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion havde et AUC, der var henholdsvis 37 %, 43 % og 123 % større sammenlignet med raske forsøgspersoner med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2). Hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadium (ESRD) var bidraget fra dialyse til den totale clearance af tofacitinib relativt lille. Efter en enkelt dosis på 10 mg var det gennemsnitlige AUC hos forsøgspersoner med ESRD, baseret på koncentrationer målt på ikke-dialyседage, cirka 40 % (90 % konfidensinterval: 1,5-95 %) større end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. I kliniske studier blev tofacitinib ikke evalueret hos patienter med kreatininclearance (estimeret ved Cockroft-Gault-ligningen) under 40 ml/min ved *baseline* (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Forsøgspersoner med let (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion havde et AUC, der var henholdsvis 3 % og 65 % større end hos personer med normal nyrefunktion. I kliniske studier blev tofacitinib ikke evalueret hos forsøgspersoner med svært nedsat (Child Pugh C) leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4) eller hos patienter, der var testet positive for hepatitis B eller C.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske studier blev der observeret virkninger på immunforsvaret og det hæmatopoietiske system, som blev henført til tofacitinibs farmakologiske egenskaber (JAK-hæmning). Sekundære virkninger af immunsuppression såsom bakterielle og virale infektioner samt lymfom blev observeret ved klinisk relevante doser. Lymfom blev observeret hos 3 ud af 8 voksne aber ved et niveau på 6 eller 3 gange den kliniske eksponering for tofacitinib (AUC for ubundet tofacitinib hos mennesker ved en dosis på 5 mg eller 10 mg 2 gange dagligt) og hos 0 ud af 14 unge aber ved en dosis på 5 eller 2,5 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Eksponeringsniveauet hos aber ved ingen observeret negativ virkning (NOAEL) for lymfomer var cirka 1 eller 0,5 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Andre fund ved doser, der overstiger human eksponering, inkluderede virkninger på lever og mave-tarmsystem.

Tofacitinib er ikke mutagent eller genotoksisk baseret på resultaterne af en række *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser for genmutationer og kromosomafvigelse.

Tofacitinibs karcinogene potentiale blev vurderet i et 6 måneders karcinogenicitetsstudie med transgene rasH2-mus og et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter. Tofacitinib var ikke karcinogent hos mus ved eksponeringer på op til 38 eller 19 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Der blev observeret benigne testikulære interstitielle (Leydig) celletumorer hos rotter. Benigne Leydig-celletumorer hos rotter er ikke associeret med en risiko for Leydig-

celletumorer hos mennesker. Der blev observeret hibernoma (malignitet i brunt fedtvæv) hos hunrotter, der blev eksponeret for ≥ 83 eller 41 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt. Der blev observeret benigne tymomer hos hunrotter ved 187 eller 94 gange det kliniske eksponeringsniveau på 5 mg eller 10 mg to gange dagligt.

Det blev vist, at tofacitinib er teratogent hos rotter og kaniner og har en effekt på hunrotters fertilitet (nedsat drægtighedsrate, nedsat antal corpora lutea, implantationssteder og levedygtige fostre samt en stigning i tidlig resorption), fødsel og peri-/postnatal udvikling. Tofacitinib havde ikke nogen effekt på hanrotters fertilitet, sædmotilitet eller sædkoncentration. Tofacitinib blev udskilt i mælken hos diegivende rotter ved koncentrationer, der var cirka 2 gange højere end serumkoncentrationerne 1-8 timer efter dosering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

mikrokrystallinsk cellulose
lactosemonohydrat
croscarmellosenatrium
magnesiumstearat

Filmovertræk

hypromellose 6cP (E464)
titandioxid (E171)
lactosemonohydrat
macrogol 3350
triacetin (E1518)
Indigotin (indigocarmin) (E132) (kun i 10 mg styrke)
Brilliant Blue FCF (E133) (kun i 10 mg styrke)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale beholder og/eller blister for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

XELJANZ 5 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-beholdere med silicagel som tørremiddel og børnesikre låg indeholdende 60 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Blisterkort af aluminiumsfolie/aluminiumsfolie med PVC-bagside med 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholdende 56, 112 eller 182 filmovertrukne tabletter.

XELJANZ 10 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-beholdere med silicagel som tørremiddel og børnesikre låg indeholdende 60 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Blisterkort af aluminiumsfolie/aluminiumsfolie med PVC-bagside med 14 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholdende 56, 112 eller 182 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

27. juni 2019

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.