

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat tofacitinibcitraat, overeenkomend met 5 mg tofacitinib.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 59,44 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde tablet met een diameter van 7,9 mm, met aan de ene zijde de inscriptie 'Pfizer' en aan de andere zijde 'JKI 5'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

XELJANZ in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op of intolerant zijn voor één of meerdere *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's). XELJANZ kan worden gegeven als monotherapie indien methotrexaat niet wordt verdragen of indien behandeling met methotrexaat niet gepast is (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart en plaats te vinden onder toezicht van gespecialiseerde artsen met ervaring in de diagnosticering en behandeling van RA.

Dosering

De aanbevolen dosis is 5 mg, tweemaal daags toegediend.

Dosisaanpassing

Er is geen dosisaanpassing nodig bij gebruik in combinatie met methotrexaat.

Onderbreking en stopzetting van de toediening

Indien een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de behandeling met XELJANZ te worden onderbroken totdat de infectie onder controle is.

Onderbreking van de toediening kan nodig zijn voor de behandeling van aan de dosis gerelateerde laboratoriumafwijkingen, waaronder lymfopenie, neutropenie en anemie. Zoals beschreven in de tabellen 1, 2 en 3 hieronder worden aanbevelingen voor de tijdelijke onderbreking of het definitief

stoppen van de behandeling gedaan op basis van de ernst van de laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4).

Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een absoluut lymfocytenaantal lager dan 750 cellen/mm³.

Tabel 1: Laag absoluut lymfocytenaantal

Laag absoluut lymfocytenaantal (ALC) (zie rubriek 4.4)	
Laboratoriumwaarde (cellen/mm³)	Aanbeveling
ALC hoger dan of gelijk aan 750	De dosis dient te worden gehandhaafd.
ALC 500–750	Bij aanhoudende dalingen (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden) tussen deze waarden dient de toediening te worden onderbroken totdat de ALC hoger is dan 750. Wanneer de ALC hoger is dan 750, hervatten met tweemaal daags 5 mg.
ALC lager dan 500	Indien de laboratoriumwaarde wordt bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen dient de toediening te worden stopgezet.

Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een absoluut neutrofielenaantal (ANC) lager dan 1.000 cellen/mm³.

Tabel 2: Laag absoluut neutrofielenaantal

Laag absoluut neutrofielenaantal (ANC) (zie rubriek 4.4)	
Laboratoriumwaarde (cellen/mm³)	Aanbeveling
ANC hoger dan 1.000	De dosis dient te worden gehandhaafd.
ANC 500–1.000	Bij aanhoudende dalingen (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden) tussen deze waarden dient de toediening te worden onderbroken totdat de ANC hoger is dan 1.000. Wanneer de ANC hoger is dan 1.000, hervatten met tweemaal daags 5 mg.
ANC lager dan 500	Indien de laboratoriumwaarde wordt bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen dient de toediening te worden stopgezet.

Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 9 g/dl.

Tabel 3: Lage hemoglobinewaarde

Lage hemoglobinewaarde (rubriek 4.4)	
Laboratoriumwaarde (g/dl)	Aanbeveling
Minder dan of gelijk aan 2 g/dl daling en hoger dan of gelijk aan 9,0 g/dl	De dosis dient te worden gehandhaafd.
Meer dan 2 g/dl daling of lager dan 8,0 g/dl (bevestigd door herhaald testen)	De toediening dient te worden onderbroken totdat de hemoglobinewaarden zijn genormaliseerd.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte (creatinineklaring 50–80 ml/min) of matige (creatinineklaring 30–49 ml/min) nierinsufficiëntie. De dosis XELJANZ dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten met ernstige (creatinineklaring <30 ml/min) nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dienen op een verlaagde dosis van eenmaal daags 5 mg te blijven, zelfs na hemodialyse.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A). De dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) (zie rubriek 4.4 en 5.2). XELJANZ dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten van 75 jaar en ouder.

Voor oudere patiënten die moeite hebben met slikken, mogen XELJANZ 5 mg tabletten worden geplet en ingenomen met water.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van XELJANZ bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepasbaarheid van XELJANZ bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie van juveniele idiopathische artritis.

Interacties tussen geneesmiddelen

De dosis XELJANZ dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten die krachtige remmers van cytochroom (CYP) P450 3A4 (bijv. ketoconazol) krijgen. De dosering van XELJANZ dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten die gelijktijdig één of meer geneesmiddelen krijgen die leiden tot zowel een matige remming van CYP3A4 als een krachtige remming van CYP2C19 (bijv. fluconazol) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

XELJANZ wordt oraal gegeven, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve tuberculose (tbc), ernstige infecties zoals sepsis, of opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).
- Ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatie met andere behandelingen voor RA

XELJANZ is niet onderzocht en het gebruik ervan dient te worden vermeden bij RA-patiënten in combinatie met biologische DMARD's zoals tumornecrosefactor (TNF)-antagonisten, interleukine (IL)-1R-antagonisten, IL-6R-antagonisten, anti-CD20 monoklonale antilichamen, selectieve co-stimulatoire modulators en krachtige immunosuppressiva zoals azathioprine, ciclosporine en tacrolimus, vanwege de kans op verhoogde immuunsuppressie en een verhoogd risico op infectie.

De incidentie van bijwerkingen is hoger voor de combinatie van XELJANZ met methotrexaat dan bij XELJANZ als monotherapie.

Ernstige infecties

Ernstige en soms dodelijke infecties door bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, virale of andere opportunistische pathogenen zijn gemeld bij RA-patiënten die XELJANZ kregen. Het risico op opportunistische infecties is hoger in Aziatische geografische gebieden (zie rubriek 4.8).

XELJANZ dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties, waaronder lokale infecties.

Alvorens XELJANZ te starten, dienen de risico's en voordelen van de behandeling te worden overwogen bij patiënten:

- met recidiverende infecties,
- met een voorgeschiedenis van een ernstige of een opportunistische infectie,
- die verbleven of gereisd hebben in gebieden met endemische mycosen,
- met onderliggende aandoeningen waardoor ze vatbaarder kunnen zijn voor infectie.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van infectie tijdens en na behandeling met XELJANZ. De behandeling dient te worden onderbroken als zich bij een patiënt een ernstige infectie, een opportunistische infectie of sepsis ontwikkelt. Een patiënt bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt tijdens behandeling met XELJANZ dient onmiddellijk een volledig diagnostisch onderzoek te ondergaan dat geschikt is voor een patiënt met een verzwakt immuunsysteem, er dient een geschikte antimicrobiële behandeling te worden ingesteld en de patiënt dient nauwlettend te worden gecontroleerd.

Aangezien de incidentie van infecties bij ouderen en bij diabetische populaties over het algemeen hoger is, is voorzichtigheid geboden bij behandeling van ouderen en patiënten met diabetes (zie rubriek 4.8). Het risico op infectie kan hoger zijn bij een hogere graad van lymfopenie en er dient rekening te worden gehouden met het aantal lymfocyten bij de beoordeling van het risico op infectie bij de individuele patiënt. De criteria voor het stopzetten van de behandeling en regelmatige controle op lymfopenie worden besproken in rubriek 4.2.

Tuberculose

Alvorens XELJANZ te starten dienen de risico's en voordelen van de behandeling te worden overwogen bij patiënten:

- die zijn blootgesteld aan tbc,
- die verbleven of gereisd hebben in gebieden met endemisch tbc.

Patiënten dienen te worden beoordeeld en getest op een latente of actieve infectie vóór en, volgens de geldende richtlijnen, tijdens de behandeling met XELJANZ.

Patiënten met latente tbc, die positief testen, dienen te worden behandeld met standaard antimycobacteriële behandeling alvorens XELJANZ toe te dienen.

Een behandeling tegen tuberculose dient vóór toediening van XELJANZ ook te worden overwogen bij patiënten die negatief testen voor tbc, maar die een voorgeschiedenis hebben van latente of actieve tbc en bij wie een adequaat behandelingsverloop niet kan worden bevestigd, of bij patiënten die negatief testen, maar bij wie risicofactoren voor een tbc-infectie aanwezig zijn. Het raadplegen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van tbc wordt aanbevolen bij het nemen van de beslissing of het starten van een behandeling tegen tuberculose aangewezen is voor een individuele patiënt. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van tbc, ook patiënten met een negatieve test voor latente tbc-infectie voorafgaand aan de behandeling.

Virale reactivering

In klinische onderzoeken met XELJANZ zijn virale reactivering en gevallen van reactivering van het herpesvirus (bijv. herpes zoster) waargenomen. Bij patiënten die worden behandeld met XELJANZ blijkt de incidentie van herpes zoster verhoogd te zijn bij Japanse en Koreaanse patiënten, evenals bij patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's. Patiënten met een absoluut lymfocytenaantal (ALC) van minder dan 1.000 cellen/mm³ kunnen een verhoogd risico hebben op herpes zoster (zie rubriek 4.2).

De invloed van XELJANZ op chronische virale hepatitis reactivering is niet bekend. Patiënten die positief testten voor hepatitis B of C werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Alvorens een behandeling met XELJANZ te starten, dient een screening op virale hepatitis te worden uitgevoerd in overeenstemming met klinische richtlijnen.

Maligniteit en lymfoproliferatieve aandoening

De risico's en voordelen van behandeling met XELJANZ dienen te worden overwogen alvorens een behandeling te starten bij patiënten met een huidige of een voorgeschiedenis van maligniteit anders dan een met succes behandelde niet-melanome huidkanker (NMSC) of wanneer voortzetting van XELJANZ wordt overwogen bij patiënten bij wie zich een maligniteit ontwikkelt. De kans bestaat dat XELJANZ de afweer van een persoon tegen maligniteiten beïnvloed.

Lymfomen zijn waargenomen bij patiënten die met XELJANZ zijn behandeld. Patiënten met RA, in het bijzonder degenen met een zeer hoge ziekteactiviteit, kunnen een hoger risico (tot verschillende malen hoger) lopen op de ontwikkeling van een lymfoom dan de algemene bevolking. Het effect van XELJANZ op de ontwikkeling van een lymfoom is onzeker.

In klinische onderzoeken en na het in de handel brengen werden andere maligniteiten waargenomen, waaronder, maar niet beperkt tot, longkanker, borstkanker, melanoom, prostaatkanker en pancreaskanker.

Het effect van XELJANZ op de ontwikkeling en het verloop van maligniteiten is niet bekend.

Niet-melanome huidkanker

NMSC's zijn gemeld bij patiënten die met XELJANZ zijn behandeld. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker (zie tabel 4 in rubriek 4.8).

Interstitiële longziekte

Voorzichtigheid wordt ook aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van chronische longziekte, aangezien ze vatbaarder voor infecties kunnen zijn. Voorvallen van interstitiële longziekte (waarvan sommige met dodelijke afloop) zijn gemeld bij met XELJANZ behandelde patiënten in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen, hoewel de rol van Janus-kinase (JAK)-remming bij deze gevallen niet bekend is. Van Aziatische RA-patiënten is bekend dat ze een hoger risico op interstitiële longziekte hebben, daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van deze patiënten.

Gastro-intestinale perforaties

In klinische onderzoeken zijn voorvallen van gastro-intestinale perforatie gemeld, hoewel de rol van JAK-remming bij deze voorvallen niet bekend is. XELJANZ dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie (bijv. patiënten met een voorgeschiedenis van diverticulitis, patiënten met gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en/of niet-steroidale ontstekingsremmers). Patiënten met nieuw ontstane abdominale tekenen en symptomen dienen onmiddellijk te worden geëvalueerd voor vroege vaststelling van gastro-intestinale perforatie.

Cardiovasculair risico

RA-patiënten hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen en bij hen dienen de risicofactoren (bijv. hypertensie, hyperlipidemie) te worden behandeld als onderdeel van de gebruikelijke standaardzorg.

Leverenzymen

Behandeling met XELJANZ ging bij sommige patiënten gepaard met een verhoogde incidentie van verhoogde leverenzymen (zie rubriek 4.8 leverenzymtesten). Voorzichtigheid is geboden wanneer starten van een behandeling met XELJANZ wordt overwogen bij patiënten met verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT), vooral bij het starten in combinatie met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen zoals methotrexaat. Na het starten worden regelmatige controle van levertesten en onmiddellijk onderzoek naar de oorzaken van waargenomen toenames in leverenzymen aanbevolen om mogelijke gevallen van door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel vast te stellen. Indien door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel wordt vermoed, dient de toediening van XELJANZ te worden onderbroken totdat deze diagnose is uitgesloten.

Laboratoriumparameters

Lymfocyten

Behandeling met XELJANZ is gepaard gegaan met een verhoogde incidentie van lymfopenie vergeleken met placebo. Lymfocytenaantallen van minder dan 750 cellen/mm^3 gingen gepaard met een verhoogde incidentie van ernstige infecties. Starten of voorzetten van behandeling met XELJANZ wordt niet aanbevolen bij patiënten met een bevestigd lymfocytenaantal van minder dan 750 cellen/mm^3 . Lymfocyten dienen te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling en vervolgens iedere 3 maanden. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op lymfocytenaantallen, zie rubriek 4.2.

Neutrofielen

Behandeling met XELJANZ is gepaard gegaan met een verhoogde incidentie van neutropenie (minder dan $2.000 \text{ cellen/mm}^3$) vergeleken met placebo. Starten van een behandeling met XELJANZ wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ANC van minder dan $1.000 \text{ cellen/mm}^3$. ANC dient te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling, na 4 tot 8 weken behandeling en vervolgens iedere 3 maanden. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op de ANC, zie rubriek 4.2.

Hemoglobine

Behandeling met XELJANZ is gepaard gegaan met dalingen van de hemoglobinewaarden. Starten van een behandeling met XELJANZ wordt niet aanbevolen bij patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 9 g/dl . Hemoglobine dient te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling, na 4 tot 8 weken behandeling en vervolgens iedere 3 maanden. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op de hemoglobinewaarde, zie rubriek 4.2.

Controle van lipiden

Behandeling met XELJANZ is gepaard gegaan met verhogingen in lipidenparameters zoals totaal cholesterol, 'low-density' lipoproteïne (LDL)-cholesterol en 'high-density' lipoproteïne (HDL)-cholesterol. De maximale effecten werden over het algemeen binnen 6 weken waargenomen. Beoordeling van de lipidenparameters dient 8 weken na aanvang van de behandeling met XELJANZ te worden uitgevoerd. Patiënten dienen te worden behandeld volgens de klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie. Verhogingen in totaal en LDL-cholesterol bij gebruik van XELJANZ kunnen met statines worden verlaagd naar de waarden van voor de behandeling.

Vaccinaties

Vóór aanvang van de behandeling met XELJANZ wordt aanbevolen dat alle patiënten alle immunisaties volgens de huidige immunisatierichtlijnen hebben gehad. Het wordt aanbevolen om levende vaccins niet gelijktijdig met XELJANZ te geven. Bij de beslissing om vóór de behandeling met XELJANZ levende vaccins te gebruiken, dient rekening te worden gehouden met de mate van immunocompetentie van de betreffende patiënt.

Profylactische toediening van zoster vaccin dient te worden overwogen in overeenstemming met de vaccinatierichtlijnen. In het bijzonder dient rekening te worden gehouden met patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's. Als een levend zoster vaccin wordt toegediend, dient het uitsluitend te worden toegediend aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van waterpokken of aan degenen die seropositief zijn voor het

varicellazostervirus. Als de voorgeschiedenis van waterpokken als onzeker of onbetrouwbaar wordt beschouwd, wordt aanbevolen om te testen op antilichamen tegen het varicellazostervirus.

Vaccinatie met levende vaccins dient ten minste 2 weken, maar bij voorkeur 4 weken, vóór aanvang van de behandeling met XELJANZ te gebeuren of in overeenstemming met de huidige vaccinatierichtlijnen met betrekking tot immuunmodulerende geneesmiddelen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire overdracht van infecties door levende vaccins naar patiënten die XELJANZ krijgen.

Ouderen

De populatie ouderen in het algemeen heeft een verhoogd risico op bijwerkingen, van verhoogde ernst; voorzichtigheid is geboden bij behandeling van ouderen, zie rubriek 4.8.

Lactose

XELJANZ bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

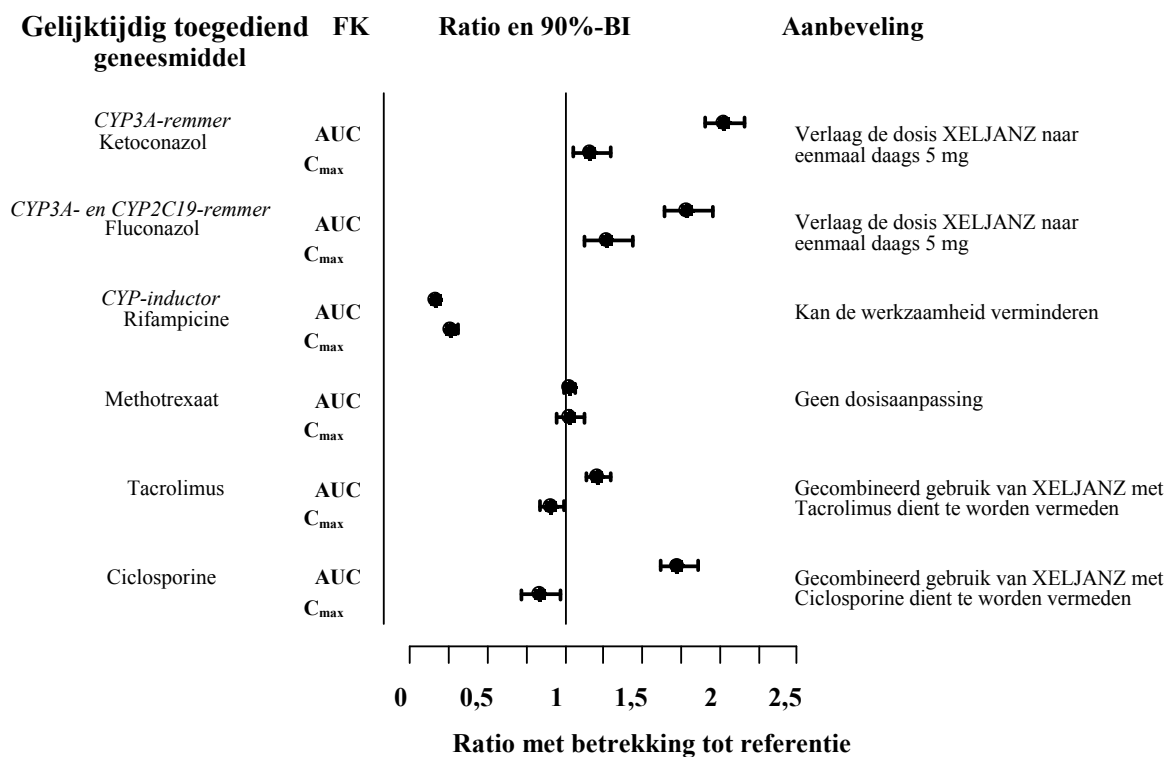
Mogelijke invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van XELJANZ

Aangezien XELJANZ wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 is interactie met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen of induceren waarschijnlijk. De blootstelling aan XELJANZ wordt verhoogd bij gelijktijdige toediening met krachtige remmers van CYP3A4 (bijv. ketoconazol) of wanneer gelijktijdige toediening van een of meer geneesmiddelen leidt tot zowel matige remming van CYP3A4 als krachtige remming van CYP2C19 (bijv. fluconazol) (zie rubriek 4.2).

De blootstelling aan XELJANZ wordt verlaagd bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP-inductoren (bijv. rifampicine). Remmers van CYP2C19 alleen of P-glycoproteïne hebben waarschijnlijk geen significante invloed op de farmacokinetiek van XELJANZ.

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (sterke CYP3A4-remmer), fluconazol (matige CYP3A4- en krachtige CYP2C19-remmer), tacrolimus (lichte CYP3A4-remmer) en ciclosporine (matige CYP3A4-remmer) vergrootte de AUC van XELJANZ, terwijl rifampicine (krachtige CYP-inductor) de AUC van XELJANZ verkleinde. Gelijktijdige toediening van XELJANZ met krachtige CYP-inductoren (bijv. rifampicine) kan leiden tot een verlies of vermindering van de klinische respons (zie figuur 1). Gelijktijdige toediening van krachtige inductoren van CYP3A4 met XELJANZ wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol en fluconazol verhoogde de C_{max} van XELJANZ, terwijl tacrolimus, ciclosporine en rifampicine de C_{max} van XELJANZ verlaagden. Gelijktijdige toediening met eenmaal per week 15–25 mg methotrexaat had geen effect op de farmacokinetiek van XELJANZ bij RA-patiënten (zie figuur 1).

Figuur 1. Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van XELJANZ



Opmerking: De referentiegroep kreeg alleen XELJANZ toegediend
FK = farmacokinetiek, BI = betrouwbaarheidsinterval

Mogelijke invloed van XELJANZ op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In-vitro-onderzoeken wijzen uit dat tofacitinib de activiteit van de belangrijkste humane geneesmiddelmetaboliserende CYP's (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4) niet significant remt of induceert bij concentraties hoger dan 160 en 268 keer de respectievelijke totale en vrije C_{max} bij steady state van een tweemaaldaagse dosis van 5 mg bij RA-patiënten. Deze *in-vitro*-resultaten werden bevestigd door een onderzoek naar interacties tussen humane geneesmiddelen, waarbij geen veranderingen werden gezien in de farmacokinetiek van midazolam, een zeer gevoelig CYP3A4-substraat, bij gelijktijdige toediening met XELJANZ.

In-vitro-onderzoeken wijzen uit dat tofacitinib de activiteit van de belangrijkste humane geneesmiddelmetaboliserende uridine 5'-difosfoglucuronosyltransferasen (UGT's), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7] niet significant remt bij concentraties hoger dan 535 en 893 keer de totale en vrije C_{max} bij steady state van een tweemaaldaagse dosis van 5 mg bij RA-patiënten.

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat de mogelijkheid dat XELJANZ transporteiwitten zoals P-glycoproteïne, organische-aniontransporterende polypeptide, organische-anionen- of -kationtransporteiwitten remt bij therapeutische concentraties ook klein is.

Gelijktijdige toediening van XELJANZ had bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers geen effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva, levonorgestrel en ethinylestradiol.

Bij RA-patiënten namen bij gelijktijdige toediening van XELJANZ met eenmaal per week 15–25 mg methotrexaat, de AUC en de C_{max} van methotrexaat af met respectievelijk 10% en 13%. Wijziging van de individuele dosering van methotrexaat vanwege de mate van daling in methotrexaatblootstelling is niet noodzakelijk.

Gelijktijdige toediening van XELJANZ had geen effect op de farmacokinetiek van metformine, wat erop wijst dat XELJANZ geen invloed heeft op de organische-kationentransporteur (OCT2) bij gezonde vrijwilligers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken over het gebruik van tofacitinib bij zwangere vrouwen. Er is aangetoond dat tofacitinib teratogeen is bij ratten en konijnen, en dat het invloed heeft op het werpen en de peri-/postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg is het gebruik van XELJANZ tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling met XELJANZ en gedurende ten minste 4 weken na de laatste dosis.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tofacitinib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Tofacitinib werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg is het gebruik van XELJANZ tijdens het geven van borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen formele onderzoeken naar het mogelijke effect op de vruchtbaarheid bij de mens uitgevoerd. Tofacitinib verminderde de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten, maar niet de vruchtbaarheid van mannelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

XELJANZ heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens zijn afkomstig van zes dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter onderzoeken met een duur variërend van 6 tot 24 maanden (onderzoeken I-VI, zie rubriek 5.1). In totaal werden 6.194 patiënten (fase 1, 2, 3 en langetermijnextensieonderzoeken) behandeld met een dosis XELJANZ, met een gemiddelde duur van 3,13 jaar, met 19.405,8 patiëntjaren van geaccumuleerde totale blootstelling aan het geneesmiddel, gebaseerd op maximaal acht jaar continue blootstelling aan XELJANZ.

Alle patiënten in deze onderzoeken hadden matige tot ernstige RA. In de onderzoekspopulatie van XELJANZ was de gemiddelde leeftijd 52,1 jaar en 83,2% was vrouw.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen waren ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

De vaakst voorkomende ernstige infecties die zijn gemeld met XELJANZ waren pneumonie, cellulitis, herpes zoster, urineweginfectie, diverticulitis en appendicitis. Als opportunistische infecties werden tbc en andere mycobacteriële infecties, cryptokokken, histoplasmose, oesofageale candidiasis, multidermatomale herpes zoster, cytomegalovirus, BK-virusinfecties en listeriosis gemeld met XELJANZ. Sommige patiënten hadden een verspreide ziekte in plaats van een gelokaliseerde ziekte. Er kunnen ook andere ernstige infecties optreden die niet in klinische onderzoeken werden gemeld (bijv. coccidioïdomycose).

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de eerste 3 maanden in gecontroleerde klinische onderzoeken waren hoofdpijn, bovensteluchtweginfecties, nasofaryngitis, diarree, misselijkheid en hypertensie (zie tabel 4, Bijwerkingen, gebaseerd op alle onderzoekslooptijden).

Het percentage patiënten dat stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen tijdens de eerste 3 maanden van de dubbelblinde, placebo- of methotrexaat-gecontroleerde onderzoeken bedroeg 3,8% voor patiënten die XELJANZ namen. De vaakst voorkomende infecties die leidden tot stopzetting van de behandeling waren herpes zoster en pneumonie.

Overzichtstabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die worden vermeld in onderstaande tabel worden weergegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie categorie, gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100, < 1/10$	Soms $\geq 1/1.000,$ $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Pneumonie Griep Herpes zoster Urineweginfectie Sinusitis Bronchitis Faryngitis	Sepsis Tuberculose Pneumokokkenpneumonie Bacteriële pneumonie Diverticulitis Pyelonefritis Cellulitis Bacteriële artritis Herpes simplex Virale gastro-enteritis Virale infectie	Tbc van het centrale zenuwstelsel Cryptokokkenherse nvliesontsteking Urosepsis Uitgezaaide tbc Necrotiserende fasciïtis Bacteriëmie Stafylokokkenbacteriëmie <i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumonie Encefalitis Atypische mycobacteriële infectie <i>Mycobacterium avium</i> -complex-infectie Cytomegalovirusinfectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Niet-melanome huidkankers	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie Anemie	Lymfopenie Neutropenie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Dyslipidemie Hyperlipidemie	Dehydratie	

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Psychische stoornissen		Insomnia		
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Paresthesie	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu Hoesten	Bijholteverstopping	
Maagdarmstelselaandoeningen		Abdominale pijn Braken Diarree Misselijkheid Gastritis Dyspepsie		
Lever- en galaandoeningen			Hepatische steatose	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Erytheem Pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Skeletspierstelsel pijn Artralgie	Gewrichtszwelling Tendinitis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie Perifeer oedeem Vermoeidheid		
Onderzoeken		Leverenzym verhoogd Cholesterol in bloed verhoogd Gewicht toegenomen Creatinefosfokinase in bloed verhoogd	Transaminasen verhoogd Leverfunctietest en abnormaal Gamma-glutamyltransferase verhoogd Creatinine in bloed verhoogd 'Low-density' lipoproteïne verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Ligamentverstuiking Spierverrekking	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Alle infecties

In gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken bedroegen de percentages voor infecties over 0 tot 3 maanden in de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ als monotherapie (totaal 616 patiënten) en de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ als monotherapie (totaal 642 patiënten) respectievelijk 16,2% (100 patiënten) en 17,9% (115 patiënten), vergeleken met 18,9%

(23 patiënten) in de placebogroep (totaal 122 patiënten). In gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken met achtergrond-DMARD's bedroegen de percentages voor infecties over 0 tot 3 maanden in de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ plus DMARD (totaal 973 patiënten) en in de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ plus DMARD (totaal 969 patiënten) respectievelijk 21,3% (207 patiënten) en 21,8% (211 patiënten), vergeleken met 18,4% (103 patiënten) in de groep met placebo plus DMARD (totaal 559 patiënten).

De vaakst gemelde infecties waren bovensteluchtweginfecties en nasofaryngitis (respectievelijk 3,7% en 3,2%).

Het totale incidentiecijfer voor infecties met XELJANZ in de langetermijnveiligheidspopulatie met alle blootstellingen (totaal 4.867 patiënten) bedroeg 46,1 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren (43,8 en 47,2 patiënten met voorvallen voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg). Voor patiënten op monotherapie (totaal 1.750) bedroegen de aantallen 48,9 en 41,9 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg. Voor patiënten op achtergrond-DMARD's (totaal 3.117) bedroegen de aantallen 41,0 en 50,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg.

Ernstige infecties

In de 6 maanden en 24 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoeken bedroeg het aantal ernstige infecties in de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ als monotherapie 1,7 patiënt met voorvallen per 100 patiëntjaren. In de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ als monotherapie bedroeg het aantal 1,6 patiënt met voorvallen per 100 patiëntjaren, het aantal bedroeg 0 voorvallen per 100 patiëntjaren voor de placebogroep en het aantal bedroeg 1,9 patiënt met voorvallen per 100 patiëntjaren voor de methotrexaat-groep.

In onderzoeken met een duur van 6, 12 of 24 maanden bedroegen de aantallen ernstige infecties in de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ plus DMARD en in de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ plus DMARD respectievelijk 3,6 en 3,4 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren, vergeleken met 1,7 patiënt met voorvallen per 100 patiëntjaren in de groep met placebo plus DMARD.

In de langetermijnveiligheidspopulatie met alle blootstellingen bedroegen de totale aantallen ernstige infecties 2,4 en 3,0 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren voor respectievelijk de groep met tweemaal daags 5 mg en de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ. De vaakst voorkomende ernstige infecties waren pneumonie, herpes zoster, urineweginfectie, cellulitis, gastro-enteritis en diverticulitis. Gevallen van opportunistische infecties zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Ernstige infecties bij ouderen

Van de 4.271 patiënten die deelnamen aan onderzoeken I–VI (zie rubriek 5.1) waren in totaal 608 RA-patiënten 65 jaar en ouder, waaronder 85 patiënten van 75 jaar en ouder. De frequentie van ernstige infecties bij met XELJANZ behandelde patiënten van 65 jaar en ouder was hoger dan bij degenen jonger dan 65 jaar (respectievelijk 4,8 per 100 patiëntjaren vs. 2,4 per 100 patiëntjaren). Aangezien de incidentie van infecties in de oudere populatie over het algemeen hoger is, is voorzichtigheid geboden bij behandeling van ouderen (zie rubriek 4.4).

Virale reactivering

In klinische onderzoeken met XELJANZ bleken Japanse en Koreaanse patiënten een hoger percentage herpes zoster te hebben dan werd waargenomen in andere populaties, evenals patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's. Patiënten met een ALC van minder dan 1.000 cellen/mm³ kunnen een verhoogd risico hebben op herpes zoster (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumtesten

Lymfocyten

In de gecontroleerde klinische onderzoeken werden ALC-dalingen tot minder dan 500 cellen/mm³ bevestigd bij 0,3% van de patiënten en voor ALC tussen 500 en 750 cellen/mm³ bij 1,9% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd.

In de langetermijnveiligheidspopulatie werden ALC-dalingen tot minder dan 500 cellen/mm³ bevestigd bij 1,3% van de patiënten en voor ALC tussen 500 en 750 cellen/mm³ bij 8,4% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd.

Een bevestigde ALC van minder dan 750 cellen/mm³ ging gepaard met een verhoogde incidentie van ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

Neutrofielen

In de gecontroleerde klinische onderzoeken werden dalingen in de ANC tot minder dan 1.000 cellen/mm³ bevestigd bij 0,08% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd. In geen enkele behandelgroep werden bevestigde dalingen in de ANC tot minder dan 500 cellen/mm³ waargenomen. Er was geen duidelijk verband tussen neutropenie en het optreden van ernstige infecties.

In de langetermijnveiligheidspopulatie bleven het patroon en de incidentie van bevestigde dalingen in de ANC overeenkomen met wat werd gezien in de gecontroleerde klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Leverenzymtesten

Bevestigde verhogingen in leverenzymen hoger dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde (3x ULN) werden soms waargenomen. Bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden resulteerde een wijziging in het behandelingsregime, zoals een verlaging van de dosis van gelijktijdige DMARD, onderbreking van XELJANZ of een verlaging van de dosis XELJANZ, tot een daling of normalisatie van de leverenzymwaarden.

In het gecontroleerde gedeelte van het fase 3-monotherapieonderzoek (0–3 maanden) (onderzoek I, zie rubriek 5.1) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,65%, 0,41% en 0% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In dit onderzoek werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,65%, 0,41% en 0% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen.

In het fase 3-monotherapieonderzoek (0–24 maanden) (onderzoek VI, zie rubriek 5.1) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 7,1%, 3,0% en 3,0% van de patiënten die respectievelijk methotrexaat, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In dit onderzoek werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 3,3%, 1,6% en 1,5% van de patiënten die respectievelijk methotrexaat, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen.

In het gecontroleerde gedeelte van de fase 3-onderzoeken met achtergrond-DMARD's (0–3 maanden) (onderzoek II–V, zie rubriek 5.1) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 0,9%, 1,24% en 1,14% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In deze onderzoeken werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 0,72%, 0,5% en 0,31% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen.

In de langetermijnnextensieonderzoeken met monotherapie werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,1% en 1,4% van de patiënten die respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN werden waargenomen

bij <1,0% in zowel de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib als in de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

In de langetermijnnextensieonderzoeken met achtergrond-DMARD's werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,8% en 1,6% van de patiënten die respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN werden waargenomen bij <1,0% in zowel de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ als in de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ.

Lipiden

Stijgingen in lipidenparameters (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden) werden voor de eerste keer beoordeeld één maand na aanvang van XELJANZ in de gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken bij RA. Op dit tijdpunt werden stijgingen waargenomen die daarna stabiel bleven. De veranderingen in lipidenparameters vanaf de beginmeting tot en met het einde van het onderzoek (6–24 maanden) in de gecontroleerde klinische onderzoeken bij RA worden hieronder samengevat:

- De gemiddelde LDL-cholesterolwaarde steeg met 15% in de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 20% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 12, en steeg met 16% in de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 19% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 24.
- De gemiddelde HDL-cholesterolwaarde steeg met 17% in de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 18% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 12, en steeg met 19% in de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 20% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 24.

Na het staken van de behandeling met XELJANZ keerden de lipidenwaarden terug naar de beginwaarden.

De gemiddelde verhoudingen LDL-cholesterol/HDL-cholesterol en apolipoproteïne B (ApoB)/ApoA1 waren in principe onveranderd bij met XELJANZ behandelde patiënten.

In een gecontroleerd klinisch onderzoek namen de verhoogde LDL-cholesterol- en ApoB-waarden weer af naar de waarden van voor de behandeling als reactie op behandeling met statines.

In de langetermijnveiligheidspopulaties bleven de stijgingen in lipidenparameters overeenkomen met wat werd gezien in de gecontroleerde klinische onderzoeken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt regelmatig te controleren op klachten en symptomen van bijwerkingen. Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met XELJANZ. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Farmacokinetische gegevens over een enkelvoudige dosis tot en met 100 mg bij gezonde vrijwilligers wijzen erop dat meer dan 95% van de toegediende dosis naar verwachting binnen 24 uur wordt uitgescheiden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva; ATC-code: L04AA29

Werkingsmechanisme

Tofacitinib is een krachtige, selectieve remmer van de JAK-familie. In enzymtesten remt tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 en in mindere mate TyK2. In tegenstelling daarmee beschikt tofacitinib over een hoge mate van selectiviteit tegen andere kinasen in het menselijk genoom. In humane cellen remt tofacitinib preferentieel signaaltransductie door heterodimere cytokinereceptoren die JAK3 en/of JAK1 binden, met een functionele selectieve voorkeur boven cytokinereceptoren die signalen doorgeven via paren van JAK2. Remming van JAK1 en JAK3 door tofacitinib zwakt signaaltransductie van interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) en interferon type I en type II af, hetgeen zal resulteren in modulatie van de immuun- en ontstekingsreactie.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met RA ging behandeling met XELJANZ van maximaal 6 maanden gepaard met een dosisafhankelijke afname van circulerende CD16/56+-naturalkillercellen, met geschatte maximale afname ongeveer 8 tot 10 weken na aanvang van de behandeling. Deze verandering verdween over het algemeen binnen 2 tot 6 weken na stopzetting van de behandeling. Behandeling met XELJANZ ging gepaard met dosisafhankelijke toename in het aantal B-cellen. Veranderingen in aantallen circulerende T-lymfocyten en subgroepen van T-lymfocyten (CD3+, CD4+ en CD8+) waren klein en inconsistent.

Na langdurige behandeling (een mediane duur van behandeling met XELJANZ van ongeveer 5 jaar) vertoonden de aantallen CD4+ en CD8+ mediane afnames van respectievelijk 28% en 27% ten opzichte van de uitgangswaarden. In tegenstelling tot de waargenomen afname na kortdurende toediening vertoonde het aantal CD16/56+-naturalkillercellen een mediane toename van 73% ten opzichte van de uitgangswaarde. Het aantal CD19+-B-cellen vertoonde geen verdere toename na langdurige behandeling met XELJANZ. Al deze veranderingen in lymfocytensubgroepen keerden na tijdelijke stopzetting van de behandeling weer terug naar de uitgangswaarden. Er was geen aanwijzing voor een verband tussen ernstige of opportunistische infecties of herpes zoster en het aantal lymfocyten in de subgroepen (zie rubriek 4.2 voor controle van het absolute aantal lymfocyten).

Veranderingen in totaal serum-IgG-, -IgM- en -IgA-waarden gedurende 6 maanden toediening van XELJANZ bij patiënten met RA waren klein, niet dosisafhankelijk en vergelijkbaar met de veranderingen die werden gezien met placebo, wat wijst op een gebrek aan systemische humorale suppressie.

Na behandeling met XELJANZ bij RA-patiënten werden snelle dalingen van C-reactieve proteïne (CRP) in serum waargenomen die gedurende de gehele periode van toediening bleven bestaan. Veranderingen in CRP die werden waargenomen tijdens behandeling met XELJANZ worden niet volledig tenietgedaan binnen 2 weken na stopzetting, wat wijst op een langere duur van farmacodynamische activiteit dan de halfwaardetijd.

Onderzoeken naar vaccins

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met RA die begonnen met tweemaal daags 10 mg XELJANZ of placebo, was het aantal responders op het griepvaccin in beide groepen vergelijkbaar: XELJANZ (57%) en placebo (62%). Voor het pneumokokkenpolysaccharidenvaccin was het aantal responders als volgt: 32% bij patiënten die XELJANZ én methotrexaat kregen, 62% voor XELJANZ als monotherapie, 62% voor methotrexaat als monotherapie en 77% voor placebo. De klinische relevantie hiervan is niet bekend. Vergelijkbare resultaten werden echter verkregen in een apart vaccinonderzoek met griepvaccin en pneumokokkenpolysaccharidenvaccin bij patiënten die langdurig tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen.

Een gecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met RA die achtergrond-methotrexaat gebruikten en die 2 tot 3 weken vóór aanvang van een behandeling van 12 weken met tweemaal daags 5 mg XELJANZ of placebo werden geïmmuniseerd met een levend verzwakt virusvaccin

(Zostavax[®]). Aanwijzingen voor humorale en celgemedieerde respons op varicellazostervirus werden waargenomen bij zowel met XELJANZ als met placebo behandelde patiënten op week 6. Deze respons was vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen bij gezonde vrijwilligers van 50 jaar en ouder. Een patiënt zonder voorgeschiedenis van varicella-infectie en zonder antilichamen tegen varicella bij de beginmeting had een verspreiding van de vaccinstam van varicella 16 dagen na de vaccinatie. XELJANZ werd gestaakt en de patiënt herstelde na behandeling met standaarddoses antivirale medicatie. Deze patiënt ontwikkelde daarna een robuuste, maar vertraagde humorale en cellulaire respons op het vaccin (zie rubriek 4.4).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van XELJANZ werden beoordeeld in zes gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter onderzoeken bij patiënten ouder dan 18 jaar met actieve RA, gediagnosticeerd volgens de criteria van het *American College of Rheumatology* (ACR). In tabel 5 is informatie te vinden over de relevante onderzoeksopzet en de kenmerken van de populatie.

Tabel 5: Klinische fase 3-onderzoeken naar tofacitinib met doses van 5 en 10 mg tweemaal daags bij patiënten met RA

Onderzoeken	Onderzoek I (ORAL Solo)	Onderzoek II (ORAL Sync)	Onderzoek III (ORAL Standard)	Onderzoek IV (ORAL Scan)	Onderzoek V (ORAL Step)	Onderzoek VI (ORAL Start)
Populatie	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naïef ^a
Controle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX
Achtergrond-behandeling	Geen ^b	csDMARD's	MTX	MTX	MTX	Geen ^b
Belangrijke kenmerken	Monotherapie	Verschillende csDMARD's	Actieve controle (adalimumab)	Röntgenonderzoek	TNFi-IR	Monotherapie, actieve comparator (MTX), röntgenonderzoek
Aantal behandelde patiënten	610	792	717	797	399	956
Totale onderzoeksduur	6 maanden	1 jaar	1 jaar	2 jaar	6 maanden	2 jaar
Co-primaire werkzaamheid seindpunten ^c	Maand 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(BSE)<2,6	Maand 6: ACR20 DAS28-4(BSE)<2,6 Maand 3: HAQ-DI	Maand 6: ACR20 DAS28-4(BSE)<2,6 Maand 3: HAQ-DI	Maand 6: ACR20 mTSS DAS28-4(BSE)<2,6 Maand 3: HAQ-DI	Maand 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(BSE)<2,6	Maand 6: mTSS ACR70
Tijdstip waarop placebo verplicht gewijzigd werd in tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg	Maand 3	Maand 6 (placeboproefpersonen met <20% verbetering in aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten werden overgezet naar tofacitinib op maand 3)			Maand 3	N.v.t.

Onderzoeken	Onderzoek I (ORAL Solo)	Onderzoek II (ORAL Sync)	Onderzoek III (ORAL Standard)	Onderzoek IV (ORAL Scan)	Onderzoek V (ORAL Step)	Onderzoek VI (ORAL Start)
-------------	----------------------------	-----------------------------	----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------------------

^{a.} ≤ 3 wekelijkse doses (MTX-naïef).

^{b.} Antimalariamiddelen waren toegestaan.

^{c.} Coprimaire eindpunten als volgt: gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in mTSS, percentage proefpersonen dat een ACR20- of ACR70-respons bereikt; gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in HAQ-DI; percentage proefpersonen dat DAS28-4(BSE) < 2,6 (remissie) bereikt.

mTSS = *modified Total Sharp Score*, ACR20(70) = *American College of Rheumatology* ≥ 20% (≥ 70%) verbetering, DAS28 = *Disease Activity Score* 28 gewrichten, BSE = bezinkingssnelheid erythrocyten, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, DMARD = *disease-modifying antirheumatic drug*, IR = *inadequate responder*, csDMARD = conventionele synthetische DMARD, TNFi = tumornecrosefactorremmer, N.v.t. = niet van toepassing, MTX = methotrexaat

Klinische respons

ACR-respons

De percentages met tofacitinib behandelde patiënten die een ACR20-, ACR50- en ACR70-respons bereiken in de onderzoeken ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step en ORAL Start worden vermeld in tabel 6. In alle onderzoeken hadden de patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 5 of 10 mg tofacitinib statistisch significante ACR20-, ACR50- en ACR70-responspercentages in maand 3 en maand 6 vergeleken met placebo (of met methotrexaat in ORAL Start) behandelde patiënten.

Het behandeldeffect was bij de patiënten vergelijkbaar, ongeacht de reumafactorstatus, de leeftijd, het geslacht, het ras of de ernst van de ziekte. De tijd tot intreden van het behandeldeffect was kort (al in week 2 in de onderzoeken ORAL Solo, ORAL Sync en ORAL Step) en de omvang van de respons bleef met de duur van de behandeling verbeteren. Net als de totale ACR-respons bij patiënten die werden behandeld met tweemaal daags 5 mg of 10 mg tofacitinib, waren alle onderdelen van de ACR-respons ten opzichte van de uitgangssituatie consistent verbeterd, waaronder: aantallen pijnlijke en gezwollen gewrichten, algemene beoordeling door patiënt en arts, invaliditeitsindexscores, beoordeling van pijn en CRP vergeleken met patiënten die placebo plus methotrexaat of andere DMARD's in alle onderzoeken kregen.

Tabel 6: Percentage (%) patiënten met een ACR-respons

ORAL Solo: Patiënten met onvoldoende respons op DMARD's				
Eindpunt	Tijd	Placebo N=122	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg monotherapie N=241	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg monotherapie N=243
ACR20	Maand 3	26	60***	65***
	Maand 6	N.v.t.	69	71
ACR50	Maand 3	12	31***	37***
	Maand 6	N.v.t.	42	47
ACR70	Maand 3	6	15*	20***
	Maand 6	N.v.t.	22	29
ORAL Sync: Patiënten met onvoldoende respons op DMARD's				
Eindpunt	Tijd	Placebo + DMARD('s) N=158	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + DMARD('s) N=312	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + DMARD('s) N=315
ACR20	Maand 3	27	56***	63***
	Maand 6	31	53***	57***
	Maand 12	N.v.t.	51	56
ACR50	Maand 3	9	27***	33***
	Maand 6	13	34***	36***
	Maand 12	N.v.t.	33	42
ACR70	Maand 3	2	8**	14***

	Maand 6	3	13***		16***
	Maand 12	N.v.t.	19		25
ORAL Standard: Patiënten met onvoldoende respons op MTX					
Eindpunt	Tijd	Placebo	Tofacitinib tweemaal daags + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
			5 mg N=198	10 mg N=197	
ACR20		N=105			N=199
	Maand 3	26	59***	57***	56***
	Maand 6	28	51***	51***	46**
	Maand 12	N.v.t.	48	49	48
ACR50	Maand 3	7	33***	27***	24***
	Maand 6	12	36***	34***	27**
	Maand 12	N.v.t.	36	36	33
ACR70	Maand 3	2	12**	15***	9*
	Maand 6	2	19***	21***	9*
	Maand 12	N.v.t.	22	23	17

ORAL Scan: Patiënten met onvoldoende respons op MTX				
Eindpunt	Tijd	Placebo + MTX N=156	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX N=316	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX N=309
ACR20	Maand 3	27	55***	66***
	Maand 6	25	50***	62***
	Maand 12	N.v.t.	47	55
	Maand 24	N.v.t.	40	50
ACR50	Maand 3	8	28***	36***
	Maand 6	8	32***	44***
	Maand 12	N.v.t.	32	39
	Maand 24	N.v.t.	28	40
ACR70	Maand 3	3	10**	17***
	Maand 6	1	14***	22***
	Maand 12	N.v.t.	18	27
	Maand 24	N.v.t.	17	26
ORAL Step: Patiënten met onvoldoende respons op TNF-remmers				
Eindpunt	Tijd	Placebo + MTX N=132	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX N=133	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX N=134
ACR20	Maand 3	24	41*	48***
	Maand 6	N.v.t.	51	54
ACR50	Maand 3	8	26***	28***
	Maand 6	N.v.t.	37	30
ACR70	Maand 3	2	14***	10*
	Maand 6	N.v.t.	16	16
ORAL Start: MTX-naïef				
Eindpunt	Tijd	MTX N=184	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg monotherapie N=370	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg monotherapie N=394
ACR20	Maand 3	52	69***	77***
	Maand 6	51	71***	75***
	Maand 12	51	67**	71***
	Maand 24	42	63***	64***
ACR50	Maand 3	20	40***	49***
	Maand 6	27	46***	56***
	Maand 12	33	49**	55***
	Maand 24	28	48***	49***
ACR70	Maand 3	5	20***	26***
	Maand 6	12	25***	37***
	Maand 12	15	28**	38***
	Maand 24	15	34***	37***

*p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001 versus placebo (versus MTX voor ORAL Start), QOW = om de week, N = aantal geanalyseerde proefpersonen, ACR20/50/70 = *American College of Rheumatology* ≥ 20, 50, 70% verbetering, N.v.t. = niet van toepassing, MTX = methotrexaat.

DAS28-4(BSE)-respons

De patiënten in de fase 3-onderzoeken hadden een gemiddelde *Disease Activity Score* (DAS28-4[BSE]) van 6,1–6,7 als uitgangswaarde. Significante afnames in de DAS28-4(BSE) ten opzichte van de uitgangswaarde (gemiddelde verbetering) van 1,8–2,0 en 1,9–2,2 werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met doses van respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg, vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (0,7–1,1), op maand 3. Het

percentage patiënten dat DAS28 klinische remissie (DAS28-4(BSE) < 2,6) bereikte in ORAL Step, ORAL Sync en ORAL Standard wordt weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Aantal (%) proefpersonen dat DAS28-4(BSE) < 2,6 remissie bereikt op maand 3 en maand 6

	Tijdpunt	N	%
ORAL Step: Patiënten met onvoldoende respons op TNF-remmers			
Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX	Maand 3	133	6
Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX	Maand 3	134	8*
Placebo + MTX	Maand 3	132	2
ORAL Sync: Patiënten met onvoldoende respons op DMARD's			
Tofacitinib tweemaal daags 5 mg	Maand 6	312	8*
Tofacitinib tweemaal daags 10 mg	Maand 6	315	11***
Placebo	Maand 6	158	3
ORAL Standard: Patiënten met onvoldoende respons op MTX			
Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX	Maand 6	198	6*
Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX	Maand 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Maand 6	199	6*
Placebo + MTX	Maand 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 versus placebo, SC = subcutaan, QOW = om de week, N = aantal geanalyseerde proefpersonen, DAS28 = Disease Activity Score 28 gewrichten, BSE = bezinkingssnelheid erythrocyten, MTX = methotrexaat.

Radiografische respons

In ORAL Scan en ORAL Start werd afremming van de progressie van structurele gewrichtsschade radiografisch beoordeeld en uitgedrukt als gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de mTSS en de onderdelen ervan, de erosiescore en de *joint space narrowing* (JSN)-score, op maand 6 en maand 12.

In ORAL Scan leidde tofacitinib tweemaal daags 10 mg plus achtergrond-methotrexaat tot een significant grotere remming van de progressie van structurele schade dan placebo plus methotrexaat op maand 6 en maand 12. Op een dosis van tweemaal daags 5 mg vertoonde tofacitinib plus methotrexaat vergelijkbare effecten op de gemiddelde progressie van structurele schade (niet statistisch significant). De analyses van de erosiescore en de JSN-score kwamen overeen met de totale resultaten.

In de placebo-plus-methotrexaat-groep had 78% van de patiënten geen radiografische progressie (verandering in mTSS minder dan of gelijk aan 0,5) op maand 6, vergeleken met 89% en 87% van de patiënten die werden behandeld met respectievelijk tweemaal daags 5 mg tofacitinib of tweemaal daags 10 mg tofacitinib (plus methotrexaat) (beide significant ten opzichte van placebo plus methotrexaat).

In ORAL Start leidde tofacitinib als monotherapie tot een significant grotere remming van de progressie van structurele schade dan methotrexaat op maand 6 en maand 12, zoals weergegeven in tabel 8, die ook behouden bleef tot maand 24. De analyses van de erosiescore en de JSN-score kwamen overeen met de totale resultaten.

In de methotrexaat-groep had 70% van de patiënten geen radiografische progressie op maand 6 vergeleken met 83% en 90% van de patiënten die werden behandeld met respectievelijk tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg, beide significant ten opzichte van methotrexaat.

Tabel 8: Radiografische veranderingen op maand 6 en maand 12

ORAL Scan: Patiënten met onvoldoende respons op MTX					
	Placebo + MTX N=139 Gemiddelde (SD)^a	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX N=277 Gemiddelde (SD)^a	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX Gemiddeld verschil met placebo^b (BI)	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX N=290 Gemiddelde (SD)^a	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX Gemiddeld verschil met placebo^b (BI)
mTSS^c					
Uitgangswaarde	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Maand 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)
Maand 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-naïef					
	MTX N=168 Gemiddelde (SD)^a	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg N=344 Gemiddelde (SD)^a	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg Gemiddeld verschil met MTX^d (BI)	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg N=368 Gemiddelde (SD)^a	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg Gemiddeld verschil met MTX^d (BI)
mTSS^c					
Uitgangswaarde	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Maand 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)
Maand 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 = standaarddeviatie

^b Verschil tussen kleinste-kwadratengemiddelde tofacitinib minus placebo (95%-BI = 95% betrouwbaarheidsinterval)

^c Gegevens op maand 6 en maand 12 zijn gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde

^d Verschil tussen kleinste-kwadratengemiddelde tofacitinib minus MTX (95%-BI = 95% betrouwbaarheidsinterval), MTX = methotrexaat

Respons voor lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde uitkomstmaten

XELJANZ alleen of in combinatie met methotrexaat geeft verbeteringen in het lichamelijk functioneren, zoals gemeten met de HAQ-DI. De patiënten die tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg kregen, hadden een significant grotere verbetering in lichamelijk functioneren ten opzichte van de uitgangswaarde dan placebo op maand 3 (onderzoeken ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard en ORAL Step) en maand 6 (onderzoeken ORAL Sync en ORAL Standard). Patiënten die werden behandeld met tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg vertoonden al in week 2 een significant grotere verbetering in lichamelijk functioneren dan placebo in ORAL Solo en ORAL Sync. Veranderingen in HAQ-DI ten opzichte van de uitgangswaarde in de onderzoeken ORAL Standard, ORAL Step en ORAL Sync worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Gemiddelde verandering (LS) in HAQ-DI ten opzichte van de uitgangswaarde in maand 3

Placebo + MTX	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + MTX	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Patiënten met onvoldoende respons op MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Patiënten met onvoldoende respons op TNF-remmers			
N=118	N=117	N=125	N.v.t.
-0,18	-0,43***	-0,46***	N.v.t.
Placebo + DMARD('s)	Tofacitinib tweemaal daags 5 mg + DMARD('s)	Tofacitinib tweemaal daags 10 mg + DMARD('s)	
ORAL Sync: Patiënten met onvoldoende respons op DMARD's			
N=147	N=292	N=292	N.v.t.
-0,21	-0,46***	-0,56***	N.v.t.

*** p<0,0001, tofacitinib vs. placebo + MTX, LS = kleinste kwadraten, N = aantal patiënten, QOW = om de week, N.v.t. = niet van toepassing, HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, MTX = methotrexaat

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld met de *Short Form Health Survey* (SF-36). De patiënten die tweemaal daags 5 of 10 mg tofacitinib kregen, hadden een significant grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde dan placebo in alle 8 domeinen en ook in de samengevatte scores van de lichamelijke onderdelen en de psychische onderdelen op maand 3 in ORAL Solo, ORAL Scan en ORAL Step. In ORAL Scan werden de gemiddelde verbeteringen bij de met tofacitinib behandelde patiënten in de SF-36 tot 12 maanden behouden.

Verbetering in vermoeidheid werd in alle onderzoeken beoordeeld met de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F)-schaal op maand 3. In alle vijf onderzoeken vertoonden de patiënten die tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg kregen een significant grotere verbetering in vermoeidheid ten opzichte van de uitgangswaarde dan placebo. In ORAL Standard en ORAL Scan bleven de gemiddelde verbeteringen op de FACIT-F-schaal bij met tofacitinib behandelde patiënten tot 12 maanden behouden.

Verbetering in slaap werd in alle onderzoeken beoordeeld met de *Sleep Problems Index* I en II samenvattende schalen van de *Medical Outcomes Study Sleep* (MOS-Sleep)-meting op maand 3. In ORAL Sync, ORAL Standard en ORAL Scan vertoonden de patiënten die tofacitinib tweemaal daags 5 of 10 mg kregen op beide schalen een significant grotere verbetering ten opzichte van de uitgangswaarden dan placebo. In ORAL Standard en ORAL Scan bleven de gemiddelde verbeteringen op beide schalen bij met tofacitinib behandelde patiënten tot 12 maanden behouden.

Duurzaamheid van de klinische responsen

De duurzaamheid van het effect werd beoordeeld met ACR20-, ACR50-, ACR70-responspercentages in onderzoeken met een duur van maximaal twee jaar. De veranderingen in de gemiddelde HAQ-DI en de DAS28-4(BSE) bleven in beide behandelingsgroepen met tofacitinib tot en met het einde van de onderzoeken gehandhaafd.

Aanwijzingen voor het aanhouden van de werkzaamheid bij behandeling met tofacitinib tot maximaal 7 jaar zijn ook geleverd door gegevens van het ene lopende en één voltooid open-label, langetermijnfollow-uponderzoek.

Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met XELJANZ in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten met juveniele idiopathische artritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel van tofacitinib wordt gekenmerkt door snelle absorptie (maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 0,5-1 uur), snelle eliminatie (halfwaardetijd van ongeveer 3 uur) en dosisevenredige stijgingen in systemische blootstelling. Steady-state concentraties worden bereikt in 24-48 uur met een verwaarloosbare accumulatie na tweemaaldaagse toediening.

Absorptie en distributie

Tofacitinib wordt goed geabsorbeerd, met een orale biologische beschikbaarheid van 74%. Gelijktijdige toediening van tofacitinib met een vetrijke maaltijd leidde niet tot veranderingen in de AUC, terwijl de C_{max} werd verlaagd met 32%. In klinische onderzoeken werd tofacitinib toegediend zonder rekening te houden met de maaltijden.

Na intraveneuze toediening is het distributievolume 87 l. Ongeveer 40% van de circulerende tofacitinib is gebonden aan plasma-eiwitten. Tofacitinib bindt voornamelijk aan albumine en lijkt niet te binden aan α 1-zuur-glycoproteïne. Tofacitinib wordt gelijkmatig over rode bloedcellen en plasma verdeeld.

Biotransformatie en eliminatie

De klaringmechanismen voor tofacitinib zijn ongeveer 70% levermetabolisme en 30% uitscheiding via de nieren van het oorspronkelijke geneesmiddel. De biotransformatie van tofacitinib wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP3A4 met een geringe bijdrage van CYP2C19. In een humaan onderzoek met radiolabeling was meer dan 65% van de totale circulerende radioactiviteit toe te schrijven aan de onveranderde werkzame stof, en de resterende 35% aan 8 metabolieten, die elk verantwoordelijk waren voor minder dan 8% van de totale radioactiviteit. Alle metabolieten zijn waargenomen bij diersoorten en zijn naar verwachting 10 keer minder krachtig voor JAK1/3-remming dan tofacitinib. Er zijn geen aanwijzingen voor stereoconversie bij humane monsters waargenomen. De farmacologische activiteit van tofacitinib wordt toegeschreven aan het oorspronkelijke geneesmiddel.

Farmacokinetiek bij RA-patiënten

De enzymactiviteit van CYP-enzymen is bij RA-patiënten verminderd door chronische ontsteking. Bij RA-patiënten varieert de orale klaring van XELJANZ niet met de tijd, wat erop wijst dat behandeling met XELJANZ de activiteit van CYP-enzymen niet normaliseert.

Farmacokinetische populatieanalyse bij RA-patiënten heeft uitgewezen dat systemische blootstelling (AUC) van tofacitinib bij de uiterste lichaamsgewichten (40 kg, 140 kg) vergelijkbaar (binnen 5%) is met die van een patiënt van 70 kg. Bij oudere patiënten van 80 jaar was de AUC naar schatting minder dan 5% groter dan bij de gemiddelde leeftijd van 55 jaar. Vrouwen hadden naar schatting een 7% kleinere AUC dan mannen. De beschikbare gegevens hebben ook aangetoond dat er geen grote verschillen in de AUC van tofacitinib tussen blanke, zwarte en Aziatische patiënten zijn. Er werd bij benadering een lineair verband tussen lichaamsgewicht en distributievolume waargenomen, wat leidde tot hogere piek (C_{max}) en lagere dal (C_{min})-concentraties bij lichtere patiënten. Dit verschil wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd. De variabiliteit tussen proefpersonen (procentuele variatiecoëfficiënt) in de AUC van tofacitinib is naar schatting ongeveer 27%.

Nierinsufficiëntie

Patiënten met lichte (creatinineklaring 50–80 ml/min), matige (creatinineklaring 30–49 ml/min) en ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierinsufficiëntie hadden een respectievelijk 37%, 43% en 123% grotere AUC dan gezonde patiënten (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met nierfalen (ESRD) was de bijdrage van dialyse aan de totale klaring van tofacitinib relatief klein. Na een enkelvoudige dosis van 10 mg was de gemiddelde AUC bij patiënten met ESRD, gebaseerd op de concentraties gemeten op een dag zonder dialyse, ongeveer 40% (90% betrouwbaarheidsintervallen: 1,5-95%) groter dan bij patiënten met een normale nierfunctie. In klinische onderzoeken werd XELJANZ niet beoordeeld bij patiënten met uitgangswaarden voor de creatinineklaring (geschat met de Cockcroft-Gault-formule) van minder dan 40 ml/min (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met lichte (Child-Pugh A) en matige (Child-Pugh B) leverinsufficiëntie hadden een respectievelijk 3% en 65% grotere AUC dan gezonde proefpersonen. In klinische onderzoeken werd XELJANZ niet beoordeeld bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4) of bij patiënten die positief testten op hepatitis B of C.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische onderzoeken werden effecten waargenomen op het immuunsysteem en het hematopoëtische systeem die werden toegeschreven aan de farmacologische eigenschappen (JAK-remming) van tofacitinib. Bij klinisch relevante doses werden secundaire effecten van immuunsuppressie, zoals bacteriële en virale infecties en lymfoom, waargenomen. Lymfoom werd gezien bij 3 van de 8 volwassen apen bij een blootstelling van 6 keer de klinische blootstelling aan tofacitinib (ongebonden AUC bij mensen bij een dosis van tweemaal daags 5 mg) en 0 van de 14 juveniele apen bij een blootstelling van 5 keer de klinische blootstelling. De blootstelling bij apen bij het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL, hoogste concentratie zonder waarneembaar effect) voor de lymfomen was ongeveer gelijk aan het klinische blootstellingsniveau. Andere bevindingen bij doses hoger dan de blootstelling bij de mens waren effecten op de lever en het maag-darmstelsel.

Tofacitinib is niet mutageen of genotoxisch, gebaseerd op de resultaten van een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*-testen voor genmutaties en chromosomale afwijkingen.

Het carcinogene potentieel van tofacitinib werd beoordeeld in een 6 maanden durend carcinogeniciteitsonderzoek bij rasH2-transgene muizen en een 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten. Tofacitinib was niet carcinogeen bij muizen bij blootstellingen van maximaal 38 keer het klinische blootstellingsniveau. Benigne testiculaire interstitiële (Leydig-) celtumoren werden waargenomen bij ratten: benigne Leydig-celtumoren bij ratten worden niet in verband gebracht met een risico op Leydig-celtumoren bij de mens. Hibernomen (maligniteit van bruin vetweefsel) werden waargenomen bij vrouwelijke ratten bij blootstellingen hoger dan of gelijk aan 83 keer het klinische blootstellingsniveau. Benigne thymomen werden waargenomen bij vrouwelijke ratten bij 187 keer het klinische blootstellingsniveau.

Er is aangetoond dat tofacitinib teratogeen is bij ratten en konijnen en dat tofacitinib bij ratten effecten heeft op de vrouwelijke vruchtbaarheid (verminderd drachtigheidspercentage; afname van de aantallen corpora lutea, implantatieplaatsen en levensvatbare foetussen; en een toename van vroege resorpties), het werpen en de peri-/postnatale ontwikkeling. Tofacitinib had geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid bij ratten, de beweeglijkheid van het sperma of de spermacentratie. Tofacitinib werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten in concentraties van ongeveer 2 keer de concentratie in het serum van 1 tot 8 uur na de dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

microkristallijne cellulose
lactose-monohydraat
natriumcroscarmellose
magnesiumstearaat

Filmomhulling:

hypromellose 6cP (E464)
titaandioxide (E171)
lactose-monohydraat
macrogol 3350
triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke fles en/of blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met silicagel als droogmiddel en kindveilige doppen met 60 of 180 filmomhulde tabletten.

Eenheidsblisterverpakkingen bestaande uit aluminiumfolie/PVC met een onderlaag van aluminiumfolie, met 56 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1178/001

EU/1/17/1178/002

EU/1/17/1178/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder dient, voordat XELJANZ op de markt komt in ieder lidstaat, de inhoud en het format van het voorlichtingsprogramma, inclusief wijze van communicatie, manier van distributie en andere aspecten van het programma, met de bevoegde nationale instantie af te stemmen.

Het belangrijkste doel van het programma is het vergroten van de bewustwording over de risico's van het geneesmiddel, met name met betrekking tot ernstige infecties, herpes zoster, tuberculose (tbc) en andere opportunistische infecties, maligniteit, gastro-intestinale perforaties, interstitiële longziekte en afwijkende laboratoriumwaarden.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in iedere lidstaat waar XELJANZ op de markt is alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie verwacht wordt dat ze XELJANZ voorschrijven of gebruiken toegang hebben tot/voorzien worden van de volgende voorlichtingsmaterialen:

- Educatief materiaal voor artsen
- Informatiemateriaal voor patiënten

Het educatief materiaal voor artsen dient te bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Checklijst voor voorschrijvers
- Patiëntenwaarschuwingskaart
- Referentie naar de website met het voorlichtingsmateriaal en de patiëntenwaarschuwingskaart

De informatie brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende belangrijke onderdelen te bevatten:

- Relevante informatie betreffende de veiligheidsbezwaren die in het aRMM geadresseerd worden (bijv. ernst, hevigheid, frequentie, tijd tot ontstaan, reversibiliteit van de bijwerking zoals van toepassing)
- Details van de populatie die een hoger risico loopt op het veiligheidsbezwaar zoals geadresseerd in het aRMM (namelijk contra-indicaties, risicofactoren, toegenomen risico's door interacties met bepaalde geneesmiddelen)
- Details hoe het veiligheidsbezwaar zoals geadresseerd in het aRMM geminimaliseerd kan worden door geschikte controle en beleid (namelijk wat te doen, wat niet te doen en wie naar verwachting vooral getroffen wordt volgens de verschillende scenario's, zoals wanneer het voorschrijven/innemen te beperken of stop te zetten, hoe het geneesmiddel toe te dienen, wanneer de dosering te verhogen/verlagen op geleide van laboratoriumwaarden, tekenen en symptomen)
- Belangrijke boodschap die overgebracht dient te worden bij het begeleiden van patiënten
- Instructies hoe om te gaan met mogelijke bijwerkingen
- Informatie over de registers BSRBR, ARTIS, RABBIT en BIODABASER en het belang om een bijdrage hieraan te leveren

De checklijst voor voorschrijvers dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- Lijst van testen die uitgevoerd dienen te worden tijdens de initiële screening van de patiënt
- Immunisaties die uitgevoerd dienen te zijn alvorens de behandeling start
- Relevante co-morbiditeiten waarvoor voorzichtigheid dient te worden betracht als XELJANZ wordt gegeven en aandoeningen waarbij XELJANZ niet dient te worden gegeven

- Lijst van gelijktijdig gegeven geneesmiddelen die niet verenigbaar zijn met de behandeling met XELJANZ
- De noodzaak om met patiënten de risico's te bespreken die geassocieerd zijn met het gebruik van XELJANZ, met name met betrekking tot infecties, herpes zoster, tuberculose (tbc) en andere opportunistische infecties, maligniteit, gastro-intestinale perforaties, interstitiële longziekte en afwijkende laboratoriumwaarden
- De noodzaak om tekenen en symptomen en afwijkende laboratoriumwaarden te controleren om vroegtijdig de bovengenoemde risico's op te sporen

De patiëntenwaarschuwingskaart dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- Een waarschuwingsbericht voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, waaronder noodsituaties, dat de patiënt XELJANZ gebruikt
- Dat de behandeling met XELJANZ het risico op infecties en niet-melanome huidkanker kan vergroten
- Dat patiënten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen te informeren als ze van plan zijn een vaccinatie te krijgen of zwanger te worden
- Tekenen en symptomen van het volgende veiligheidsbezwaar en wanneer contact op te nemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg:
Infecties; herpes zoster reactivering, niet-melanome huidkanker, transferasestijging en kans op geneesmiddel-geïnduceerde leverbeschadiging, gastro-intestinale perforatie, interstitiële longziekte; toegenomen immuunsuppressie bij gelijktijdig gebruik met biologische DMARD's en immunosuppressiva, waaronder middelen die B-lymfocytendepletie veroorzaken; toegenomen risico op bijwerkingen wanneer tofacitinib gelijktijdig gebruikt wordt met methotrexaat; toegenomen blootstelling aan tofacitinib wanneer het gelijktijdig gebruikt wordt met CYP3A4- en CYP2C19-remmers, effecten op zwangerschap en foetus, gebruik tijdens borstvoeding, effect op vaccinatie-werkzaamheid en het gebruik van levende/verzwakte vaccins
- Contactgegevens van de voorschrijver

De centrale website dient het volgende te bevatten:

- Het digitale voorlichtingsmateriaal
- De digitale patiëntenwaarschuwingskaart

Het informatiemateriaal voor patiënten dient te bevatten:

- De bijsluiter
- De patiëntenwaarschuwingskaart

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten
tofacitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1178/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERSTRIPS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

XELJANZ 5 mg tabletten
tofacitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma., Di., Wo., Do., Vr., Za., Zo.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR PRIMAIRE VERPAKKING FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

XELJANZ 5 mg tabletten
tofacitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten tofacitinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Naast deze bijsluiter zal uw arts u ook een patiëntenwaarschuwingskaart geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat waarvan u op de hoogte moet zijn voordat u XELJANZ krijgt en tijdens de behandeling met XELJANZ. Houd deze patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij u.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is XELJANZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is XELJANZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

XELJANZ is een geneesmiddel dat de werkzame stof tofacitinib bevat. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA), een langetermijn-ziekte die vooral pijn aan en zwelling van uw gewrichten veroorzaakt.

XELJANZ wordt samen met methotrexaat gebruikt wanneer een eerdere behandeling van reumatoïde artritis niet voldoende was of niet goed werd verdragen. XELJANZ kan ook alleen worden ingenomen wanneer een behandeling met methotrexaat niet wordt verdragen of niet wordt geadviseerd.

Het is aangetoond dat XELJANZ pijn en zwelling van de gewrichten vermindert en het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren verbetert wanneer het alleen gegeven wordt, of samen met methotrexaat.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige infectie, zoals een infectie van de bloedbaan of actieve tuberculose.
- Er is u verteld dat u ernstige leverproblemen heeft, waaronder littekenvorming in de lever (cirrose).
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Als u twijfelt over de informatie die hierboven gegeven wordt, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u denkt dat u een infectie heeft of als u verschijnselen van een infectie heeft zoals koorts, zweten, koude rillingen, spierpijn, hoesten, kortademigheid, nieuw slijm of verandering in slijm, gewichtsverlies, warme of rode of pijnlijke huid of pijnlijke plekken op uw lichaam, moeite met of pijn bij het slikken, diarree of maagpijn, brandend gevoel tijdens het plassen of vaker plassen dan normaal, erg moe voelen.
- als u een aandoening heeft waarbij uw kans op een infectie is verhoogd (bijv. diabetes, hiv/aids of een zwak immuunsysteem).
- als u wat voor soort infectie dan ook heeft, wordt behandeld voor een infectie, of als u steeds terugkerende infecties heeft. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zich niet goed voelt. XELJANZ kan het vermogen van uw lichaam om op infecties te reageren verminderen en een bestaande infectie verergeren, of de kans op een nieuwe infectie verhogen.
- als u tuberculose heeft of in het verleden heeft gehad, of als u in nauw contact bent geweest met iemand met tuberculose. Uw arts zal u testen op tuberculose voordat de behandeling met XELJANZ wordt gestart en kan u tijdens de behandeling opnieuw testen.
- als u een chronische longziekte heeft.
- als u leverproblemen heeft.
- als u hepatitis B of hepatitis C heeft of in het verleden heeft gehad (leverontsteking veroorzaakt door virussen). Het virus kan actief worden terwijl u XELJANZ inneemt. Uw arts kan uw bloed testen op hepatitis voordat u begint met de behandeling met XELJANZ en tijdens uw behandeling met XELJANZ.
- als u ooit een vorm van kanker heeft gehad. XELJANZ kan uw kans op bepaalde typen kanker verhogen. Lymfomen en andere typen kanker (zoals longkanker, borstkanker, melanoom, prostaatkanker en alveesklierkanker) zijn gemeld bij patiënten die met XELJANZ zijn behandeld. Als er bij u kanker ontwikkelt tijdens de behandeling met XELJANZ zal uw arts beoordelen of de XELJANZ-behandeling gestopt moet worden.
- als u een verhoogd risico loopt op het ontwikkelen van huidkanker kan uw arts u aanraden om regelmatig huidonderzoeken uit te laten voeren tijdens de behandeling met XELJANZ.
- als u een ontsteking van de dikke darm (diverticulitis) of zweren in uw maag of darmen heeft gehad (zie rubriek 4).
- als u nierproblemen heeft.
- als u van plan bent u te laten inenten, vertel dat dan aan uw arts. Bepaalde soorten vaccins mogen niet worden gegeven als u XELJANZ inneemt. Voordat u met XELJANZ begint, moet u alle aanbevolen vaccins hebben gekregen.
- als u van plan bent om een operatie of medische ingreep te ondergaan. Uw arts zal beslissen of u XELJANZ kunt krijgen als u van plan bent een operatie of medische ingreep te ondergaan.
- als u hartproblemen, een hoge bloeddruk of een hoog cholesterolgehalte heeft.

Aanvullende controletesten

Uw arts moet bloedtesten laten uitvoeren voordat u XELJANZ begint in te nemen, na 4 tot 8 weken behandeling en daarna om de 3 maanden, om te bepalen of u een laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen of lymfocyten) of te weinig rode bloedcellen in het bloed (anemie = bloedarmoede) heeft.

U mag geen XELJANZ krijgen als uw aantal witte bloedcellen (neutrofielen of lymfocyten) of uw aantal rode bloedcellen te laag is. Indien nodig, kan uw arts uw behandeling met XELJANZ onderbreken om het risico op infectie (aantal witte bloedcellen) of anemie (aantal rode bloedcellen) te verminderen.

Uw arts kan ook andere testen uitvoeren, bijvoorbeeld om het cholesterolgehalte in uw bloed of de gezondheid van uw lever te controleren. Acht weken nadat u begonnen bent met XELJANZ moet uw arts uw cholesterolgehalte testen. Uw arts moet ook regelmatig levertesten uitvoeren.

Ouderen

Bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder komen vaker infecties voor. Vertel het uw arts meteen als u tekenen of symptomen van infecties opmerkt.

Aziatische patiënten

Bij Japanse en Koreaanse patiënten komt vaker gordelroos voor. Vertel het uw arts als u pijnlijke blaren op uw huid opmerkt.

U kunt ook een grotere kans op bepaalde longproblemen hebben. Vertel het uw arts als u ademhalingsmoeilijkheden opmerkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

XELJANZ wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen of jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en voordelen van XELJANZ bij kinderen of jongeren zijn nog niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast XELJANZ nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

XELJANZ kan in combinatie met methotrexaat of soms alleen worden gebruikt. Over het algemeen werden minder bijwerkingen gezien als XELJANZ alleen werd gebruikt.

Sommige geneesmiddelen moeten niet samen met XELJANZ worden gebruikt. Als ze samen met XELJANZ worden gebruikt, kan het gehalte van XELJANZ in uw lichaam veranderen en moet de dosis van XELJANZ misschien worden aangepast. Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt (ingenomen via de mond) die een van de volgende werkzame stoffen bevatten:

- antibiotica zoals claritromycine en rifampicine, gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol en voriconazol, gebruikt om schimmelinfecties te behandelen

XELJANZ wordt niet aanbevolen voor gebruik met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken, waaronder zogenaamde gerichte biologische (antilichaam) therapieën, zoals die de boodschappermolecuul tumornecrosefactor onderdrukken en sterke chemische immunosuppressiva (geneesmiddelen die de werking van het afweersysteem tijdelijk verminderen), waaronder azathioprine, tacrolimus en ciclosporine. Gebruik van XELJANZ samen met deze geneesmiddelen kan uw kans op bijwerkingen, waaronder infecties, verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens uw behandeling met XELJANZ en gedurende minimaal 4 weken na de laatste dosis.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. XELJANZ mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger raakt terwijl u XELJANZ inneemt.

Als u XELJANZ inneemt en borstvoeding geeft, moet u stoppen met de borstvoeding totdat u met uw arts heeft overlegd over stoppen met de behandeling met XELJANZ.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

XELJANZ heeft geen of een verwaarloosbaar effect op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

XELJANZ bevat lactose

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 59 mg lactose in elke tablet. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Dit geneesmiddel wordt u verstrekt door en onder toezicht van een gespecialiseerde arts die weet hoe uw vorm van artritis moet worden behandeld.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 5 mg.

Probeer uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen (één tablet in de ochtend en één tablet in de avond).

Uw arts kan de dosis verlagen als u lever- of nierproblemen heeft of als aan u bepaalde andere geneesmiddelen zijn voorgeschreven. Uw arts kan de behandeling tijdelijk of blijvend stoppen als bloedtesten lage aantallen witte bloedcellen of rode bloedcellen laten zien.

XELJANZ is voor oraal (via de mond) gebruik. U kunt XELJANZ met of zonder voedsel innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, vertel dat dan **onmiddellijk** aan uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem uw volgende tablet op het eerstvolgende gebruikelijke moment en ga verder zoals u eerder deed.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U moet niet stoppen met het innemen van XELJANZ zonder dat eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en medische hulp behoeven.

Mogelijke ernstige bijwerkingen

In zeldzame gevallen kan een infectie levensbedreigend zijn.

Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt, vertel het dan meteen aan uw arts.

Tekenen van ernstige infecties (vaak) zijn onder andere:

- koorts en koude rillingen
- hoesten
- blaren op de huid
- maagpijn
- hardnekkige hoofdpijn

Tekenen van allergische reacties (zelden) zijn onder andere:

- beklemmend gevoel op de borst
- piepende ademhaling
- ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd

- zwelling van de lippen, tong of keel
- jeuk of huiduitslag

Tekenen van maagproblemen (soms: zweren of gaten in uw maag of darmen) zijn onder andere:

- koorts
- pijn in de maagstreek of buikpijn
- bloed in de ontlasting
- onverklaarde veranderingen in uw stoelgang

Gaten in de maag of darmen ontstaan meestal bij mensen die ook niet-steroïdale ontstekingsremmers of corticosteroiden (bijv. prednison) gebruiken.

Andere bijwerkingen die met XELJANZ zijn waargenomen, worden hieronder vermeld.

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen): infecties van de neus, keel of luchtpijp (nasofaryngitis).

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen): longinfectie (pneumonie en ontsteking van de luchtwegen met hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis)), gordelroos (herpes zoster), griep, ontsteking van de neusbijholten met o.a. verstopte neus of loopneus (sinusitis), blaasontsteking (cystitis), zere keel (faryngitis), verhoogde waarden van leverenzymen of spierenzymen in het bloed (tekenen van lever- of spierproblemen) of verhoogd cholesterol, gewichtstoename, maagpijn (buikpijn, mogelijk door een ontsteking van het maagslijmvlies), braken, diarree, misselijkheid, verstoorde spijsvertering (indigestie), gewrichtsverstuiking, pijn in de spieren en gewrichten, laag aantal witte bloedcellen, te weinig rode bloedcellen in het bloed (bloedarmoede), koorts, vermoeidheid, zwelling van de voeten en handen, hoofdpijn, verhoogde bloeddruk (hypertensie), slecht slapen, kortademigheid of moeite met ademen, hoesten, huiduitslag.

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen): bloedinfectie (sepsis), tuberculose, nierinfectie, huidinfectie, gewrichtsinfectie, herpes simplex of koortsblaasjes op de lippen (orale herpes), verhoogd creatininegehalte in het bloed (een mogelijk teken van nierproblemen), uitdroging (dehydratie), spierverrekking, peesontsteking (tendinitis), gewrichtszwelling, abnormaal gevoel, verstopte neusbijholten, roodheid van de huid, jeuk, leververvetting, pijnlijke ontsteking van kleine uitstulpingen van uw darmwand (diverticulitis), virusinfecties, virusinfecties die het darmkanaal aantasten, bepaalde vormen van huidkanker (niet-melanome vormen).

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen): tuberculose met betrokkenheid van de hersenen en het ruggenmerg, botten en andere organen, en andere ongebruikelijke infecties.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities ten aanzien van de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de tabletten zichtbare tekenen van bederf vertonen (bijvoorbeeld als de tabletten gebroken of verkleurd zijn).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tofacitinib.
- Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg tofacitinib (als tofacitinibcitraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, lactose-monohydraat (zie rubriek 2), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, hypromellose 6cP, titaandioxide, macrogol 3350 en triacetine.

Hoe ziet XELJANZ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten zijn wit en rond.

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen met eenheidsdosering met 56 tabletten en in flessen met 60 of 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk
Tel.: +44 (0)1304 616161

Fabrikant:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel.: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel.: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel.: +39 06 33 18 21

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel.: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <MM/JJJJ> of <maand/JJJJ>.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.