

**XELJANZ® (tofasitinibisitraatti)**

# **XELJANZ LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄJÄN OPAS**

**Opas annostukseen, annosteluun,  
hoidon seurantaan ja  
haittavaikutusten hallintaan**

*Oppaan tarkoituksena on antaa tofasitinibia koskevaa ohjeistusta sitä määrääville lääkäreille. Oppaassa on tietoa valmisteen käyttöaiheista, annostuksesta ja annostelusta, mukaan lukien annosteluun liittyvät näkökohdat, ohjeet laboratorioarvojen seurantaan, käyttöön liittyvät varotoimet ja varoitukset, potilaan neuvonta ja haittavaikutuksista raportoiminen.*

## Käyttöaiheet

### Nivelreuma

XELJANZ yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle tai jotka eivät siedä niitä. XELJANZ voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista.

### Nivelpsoriaasi

XELJANZ yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD) tai jotka eivät ole sietäneet sellaista hoitoa.

### Selkärankareuma

Tofasitinibi on tarkoitettu aktiivisen selkärankareuman (ankyloiva spondyliitti, AS) hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen hoitoon.

### Haavainen paksusuolitulehdus

XELJANZ on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä.

### Juveniili idiopaattinen polyartriitti (JIA)

Tofasitinibi on tarkoitettu aktiivisen juveniilin idiopaattisen polyartriitin (JIA) (reumatekijäpositiivinen [RF+] tai reumatekijänegatiivinen [RF-]) ja laajeneva oligoartriitti), ja lasten psoriaasiartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD).

# Annostelu ja antotapa

## Nivelreuma ja nivelpsoriaasi

Suositusannos nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoidossa on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Tätä annosta ei pidä ylittää.

## Pitkävaikutteinen formulaatio (nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoidossa)

Nivelreumaan ja nivelpsoriaasiin 11 mg depottabletin suositusannos on yksi depottabletti kerran vuorokaudessa suun kautta. Tätä annosta ei pidä ylittää. Kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettavasta hoidosta XELJANZ 5 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla voidaan siirtyä kerran vuorokaudessa otettavaan XELJANZ 11 mg:n depottablettihoitoon ja päinvas-toin seuraavana päivänä siitä, kun potilas on saanut kumman tahansa tabletin viimeisen annoksen. Kerran vuorokaudessa otettavalla XELJANZ 11 mg:n depottabletilla on osoitettu olevan vastaava farmakokinetiikka kuin kahdesti vuorokaudessa otettavilla XELJANZ 5 mg kalvopäällysteisillä tableteilla.

## Selkärankareuma

Suositusannos on 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.

## Haavainen paksusuolitulehdus

*Induktiohoito haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (8 viikon ajan, tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa)*

Suositusannos haavaisen paksusuolitulehduksen induktiohoitoon on yksi 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 8 viikon ajan. Jos potilas ei saa riittävää hyötyä hoidosta 8. hoitoviikkoon mennessä, induktioannosta 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), minkä jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla ei todeta hoidosta hyötyä 16. hoitoviikkoon mennessä, XELJANZ-induktiohoito pitää lopettaa.

*Ylläpitohoito haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (induktiojakson jälkeen)*

Suositusannos ylläpitohoitoon on 5 mg:n kalvopäällysteinen tofasitinibitabletti suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Annostusta 10 mg:n kalvopäällysteinen tofasitinibitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboemolian tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Jos haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei ole suurentunutta laskimotromboemolian riskiä, voidaan harkita 10 mg:n tofasitinibiannosta suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, jos potilaan vaste 5 mg:n tofasitinibiannokseen kaksi kertaa vuorokaudessa heikkenee ja jos haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytettyihin muihin hoitovaihtoehtoihin, kuten hoitoon tuumorinekroositekijän estäjillä (TNF:n estäjillä), ei ole saatu vastetta. Ylläpito-hoidon 10 mg:n kalvopäällysteisellä tofasitinibitabletilla kaksi

kertaa vuorokaudessa on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Vasteen ylläpitämiseen on käytettävä pienintä tarvittavaa tehokasta annosta .

Jos potilas on saanut vasteen tofasitinibihoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan hoitokäytännön mukaisesti pienentää tai kortikosteroidihoito lopettaa.

## Haavaisen paksusuolitulehduksen uusintahoito

Jos tofasitinibihoito on keskeytetty, hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita. Jos vaste on hävinnyt, voidaan harkita palaamista tofasitinibiannoksen 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa käyttöön. Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin enimmillään 1 vuoden ajaksi. Hoidon teho voidaan saavuttaa uudelleen 8. hoitoviikkoon mennessä käytetäessä annoksia 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.

## Juveniili idiopaattinen polyartriitti (JIA)

Tofasitinibi voidaan antaa yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa tai monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoitukseenmukaista.

*Kaksivuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden painonmukainen suositusannos:*

### Taulukko 1:

**Tofasitinibiannos kaksivuotiaalle ja vanhemmille potilaille, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti tai lasten psoriaasiartriitti**

Paino (kg)	Annos
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oraaliliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
20 - < 40	4 mg (4 ml oraaliliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
≥ 40	5 mg (5 ml oraaliliuosta tai 5 mg kalvopäällysteinen tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa

Vähintään 40 kg painavat potilaat, joita hoidetaan tofasitinibi-oraaliliuoksella (5 ml) kaksi kertaa vuorokaudessa, voivat siirtyä saamaan kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja (5 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Alle 40 kg painavat potilaat eivät voi siirtyä tofasitinibia sisältävästä oraaliliuoshoidosta tablettihoitoon.

XELJANZ-hoito nivelreuma-, nivelpsoriaasi-, selkärankareuma-, haavainen paksusuolitulehdus- ja JIA-potilaille tulee aloittaa ja sitä tulee seurata tofasitinibin käyttöaiheina olevien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Biologisten ja voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä XELJANZ-valmisteen kanssa pitää välttää johtuen voimistuneen immunosuppression ja lisääntyneen infektioriskin mahdollisuudesta.

XELJANZ-annosta on pienennettävä puoleen normaalista kokonaisvuorokausiannoksesta potilaille, jotka käyttävät voimakkaita sytokromin P450 (CYP) 3A4 estäjiä (esim. ketokonatsolia) ja potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti yhtä tai useampaa lääkevalmistetta, joista aiheutuu sekä CYP3A4:n toiminnan kohtalainen estyminen että CYP2C19:n toiminnan voimakas estyminen (esim. flukonatsoli) seuraavasti:

- XELJANZ-annos on pienennettävä yhteen 5 mg tablettiin kerran vuorokaudessa potilailla, jotka saavat 5 mg kahdesti vuorokaudessa.
- XELJANZ-annos on pienennettävä yhteen 5 mg tablettiin kerran vuorokaudessa potilailla, jotka saavat 11 mg depottabletin kerran vuorokaudessa (nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoitoon)
- XELJANZ-annos on pienennettävä 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa potilailla, jotka saavat 10 mg kahdesti vuorokaudessa haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

## Hoidon lopettaminen selkärankareumassa

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista on havaittavissa 16 viikon kuluessa tofasitinibihoidon aloittamisesta. Hoidon jatkamista on harkittava perusteellisesti, jos selkärankareumaa sairastavalla potilaalla ei havaita kliinistä paranemista tämän ajan kuluessa.

## Annosteluun liittyviä näkökohtia

### Vasta-aiheet

- potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteyhteenvedossa luetellulle apuaineelle
- potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi tai muita vakavia infektioita, kuten sepsis tai opportunisti-infektio
- potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta
- potilas on raskaana tai imettää.

### Ennen XELJANZ-valmisteen antoa

- Keskustele potilaan kanssa riskeistä käyttäen apuna **potilaskorttia** ja **hoidon aloitukseen tarkoitettua tarkistuslistaa** (ks. lisätietoja tarkistuslistasta).
- Tofasitinibin käyttöön yli 65-vuotiailla potilailla liittyy vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntynyt riski. Näin ollen tofasitinibia tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.
- Noudata varovaisuutta käyttäessäsi XELJANZ-hoitoa potilaille, joilla on laskimotromboemolian tunnettuja riskitekijöitä.
- Arvioi XELJANZ-hoidon riskit ja hyödyt huolellisesti, jos potilaalla on tavallista suurempi riski saada vakavia infektioita. Riski on suurentunut, jos
  - potilaalla on toistuvia infektioita
  - potilas on altistunut tuberkuloosille
  - potilas on aiemmin sairastanut vakavan infektion tai opportunisti-infektion
  - potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemistä tuberkuloosia tai endeemisiä mykooseja
  - potilaalla on perussairaus, joka saattaa altistaa infektioille (esim. diabetes).
- Tutki ja testaa potilas piilevän tai aktiivisen tuberkuloosin varalta. Piilevää tuberkuloosia sairastavat potilaat on hoidettava tavanomaisella mykobakteerilääkityksellä ennen XELJANZ-hoidon aloittamista.
- Kaikkien potilaiden, erityisesti pediatrien juveniilia idiopaattista polyartriittia ja lasten psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden, rokotukset on päivitettävä ajan tasalle voimassa olevien rokotussuosituksen mukaisesti. XELJANZ-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin virusten uudelleenaktivoitumista ja herpesvirusten (esim. *Herpes zoster* -viruksen) uudelleenaktivoitumista. Vyöruusuun (*Herpes zoster*) riski näyttää olevan suurempi XELJANZ-hoitoa saaneilla japanilaisilla ja korealaisilla potilailla.
- Virushepatiitin seulonta pitää tehdä kliinisten ohjeistojen mukaisesti.

- Arvioi potilaan kardiovaskulaariset riskitekijät yli 65-vuotiaalla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.
  - Käytä tofasitinibihoitoa vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.
- Arvioi potilaan syövän riskitekijät yli 65-vuotiaalla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita syövän riskitekijöitä (esim. nykyinen syöpä tai aikaisempi syöpä, lukuun ottamatta onnistuneesti hoidettua, ei-melanooottista ihosyöpää).
  - Käytä tofasitinibihoitoa vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä..
- Tarkista potilaan laboratorioarvot, mukaan lukien lymfosyytit, neutrofiilit, hemoglobiini, lipidit ja maksaentsyymit. Hoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan
  - absoluuttinen lymfosyyttien määrä on matala ( $< 0,75 \times 10^9/l$ )
  - absoluuttinen neutrofiilien (B-Neut) määrä on matala: aikuisilla  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja pediatriisilla potilailla alle  $1,2 \times 10^9/l$
  - hemoglobiiniarvo on matala: aikuisilla  $< 90 \text{ g/l}$  ja pediatriisilla potilailla alle  $100 \text{ g/l}$ .

**XELJANZ-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti.** Valmistetta määrääville lääkäreille annetaan riittävä määrä kortteja, jotta he voivat jakaa kortteja eteenpäin potilaille (Pfizer Oy huolehtii korttien toimittamisesta). Lisää kortteja voi ladata myös reseptin kirjoittajille tarkoitetulta internetsivustolta (ks. lisätietoja kohdasta ”Riskeistä tiedottaminen”). **Potilaita on neuvottava pitämään kortti mukanaan vähintään 2 kuukauden ajan viimeisen XELJANZ-annoksen ottamisen jälkeen.**

# XELJANZ® POTILASKORTTI (tofasitinibi)



Versio: 6.0 | Hyväksytty: 12.11.2021

## Laboratorioarvojen seuranta

Laboratorio- tutkimus	Säännöllinen seuranta	Laboratorioarvo	Suosittelut toimenpiteet
Lymfosyytit (B-Lymf)	Lähtötilanteessa, sen jälkeen 3 kuukauden välein	B-Lymf $\geq 0,75 \times 10^9/l$	Annos pidetään ennallaan.
		B-Lymf $0,5-0,75 \times 10^9/l$ (varmistettu uusintamäärityksellä)	Annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä.  XELJANZ 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa tai XELJANZ 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä.  Haavaisen paksusuolitulehduk-sen hoitoon XELJANZ 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä XELJANZ-annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.  Kun B-Lymf $> 0,75 \times 10^9/l$ , jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
		B-Lymf $< 0,5 \times 10^9/l$ (varmistettu uusintamäärityksellä)	Hoito on lopetettava.
Neutrofiilit (B-Neut)	Lähtötilanteessa, hoidon jatkuttua 4–8 viikkoa ja sen jälkeen 3 kuukauden välein	B-Neut $> 1,0 \times 10^9/l$	Annos pidetään ennallaan.
		B-Neut $0,5-1,0 \times 10^9/l$	Jos neutrofiilimäärä pysyy pitkään tällä välillä, annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä.  XELJANZ 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa tai XELJANZ 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä.  Haavaisen paksusuolitulehduk-sen hoitoon XELJANZ 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä XELJANZ-annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.  Kun B-Neut $> 1,0 \times 10^9/l$ , jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
		B-Neut $< 0,5 \times 10^9/l$	Hoito on lopetettava.



## Laboratorioarvojen seuranta

Laboratorio-tutkimus	Säännöllinen seuranta	Laboratorioarvo	Suosittelut toimenpiteet
Hemoglobiini	Lähtötilanteessa, hoidon jatkuttua 4–8 viikkoa ja sen jälkeen 3 kuukauden välein	Laskenut $\leq 20$ g/l lähtötasosta ja pitoisuus $\geq 90$ g/l	Annos pidetään ennallaan.
		Laskenut $> 20$ g/l lähtötasosta tai pitoisuus $< 80$ g/l (varmistettu uusintamäärityksellä)	Hoito on keskeytettävä, kunnes hemoglobiiniarvo on korjautunut normaaliksi.
Lipidit	8 viikon kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta	NA	Potilasta hoidetaan hyperlipidemian hoitoa koskevien kliinisten suositusten mukaisesti.
Maksaentsyymit	Säännöllinen seuranta	NA	Hoidon aloittamisen jälkeen suositellaan seuraamaan maksa-arvoja säännöllisesti sekä tutkimaan kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien mahdollinen syy viipymättä, jotta mahdollinen lääkkeestä aiheutuva maksavaurio tunnistetaan.

**B-Lymf** = absoluuttinen lymfosyyttimäärä, **B-Neut** = absoluuttinen neutrofiilien määrä, **NA** = ei tarpeellinen

## Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Samanaikainen käyttö muiden lääkehoitojen kanssa

XELJANZ-valmistetta ei ole tutkittu potilailla samanaikaisessa käytössä biologisten lääkkeiden, kuten tuumorinekroositekijän (TNF) estäjien, interleukiini-1R:n (IL-1R) estäjien, IL-6R:n estäjien, CD20-antigeenin monoklonaalisten vasta-aineiden, IL-17:n estäjien, IL-12/IL-23:n estäjien, anti-integriinien, selektiivisten kostimulaation modulaattoreiden ja voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden, kuten atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin, siklosporiinin ja takrolimuusin, kanssa. Näiden samanaikaista käyttöä pitää välttää johtuen voimistuneen immunosuppression ja lisääntyneen infektioriskin mahdollisuudesta

Kliinisissä niveltulehdustutkimuksissa esiintyi haittavaikutuksia enemmän käytettäessä XELJANZ-valmistetta yhdessä metotreksaatin kanssa kuin käytettäessä XELJANZ-valmistetta monoterapiana.

### Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla

Tofasitinibin käyttöön yli 65-vuotiailla potilailla liittyy vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntynyt riski. Xeljanz-valmistetta tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

## Laskimotromboembolia

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on havaittu vakavia laskimotromboembolioita mukaan lukien keuhkoembolioita (KE), joista osa johti potilaan kuolemaan, sekä syviä laskimotukoksia (SLT). Satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuden seuranta-tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboembolian ilmaantuvuus oli suurempi ja annosriippuvainen. Suurin osa näistä tapahtumista olivat vakavia ja jotkut PE-tapaukset johtivat kuolemaan.

Tutkimuksessa tehtiin eksploratiivinen post hoc -analyysi potilaista, joilla oli tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä. Laskimotromboembolioita havaittiin yleisimmin tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla 12 kuukauden hoidon jälkeen D-dimeeripitoisuus oli  $\geq 2 \times$  ULN, kuin niillä, joiden D-dimeeripitoisuus oli  $< 2 \times$  ULN. TNF:n estäjähoitoa saaneilla potilailla tämä havainto ei ollut selkeä. Vähäinen laskimotromboemboliatapahtumien määrä ja rajoitettu D-dimeeritestien saatavuus (tutkittiin ainoastaan tutkimuksen alussa, 12 kuukauden kohdalla ja tutkimuksen lopussa) rajoittavat näiden tulosten tulkintaa. Potilailla, joilla ei ollut laskimotromboemboliaa tutkimuksen aikana, keskimääräiset D-dimeeritasot olivat merkittävästi alhaisempia 12 hoitokuukauden kohdalla verrattuna lähtötason kaikissa hoitohaarossa. D-dimeeritasoja  $\geq 2 \times$  ULN havaittiin kuitenkin 12 kuukauden kohdalla noin 30 %:lla potilaista, joilla ei ollut laskimotromboembolisia tapahtumia. Tämä osoittaa, ettei D-dimeeritesti ollut tässä tutkimuksessa kovin spesifinen.

XELJANZ-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä.

Harkitse D-dimeeritasojen testaamista noin 12 hoitokuukauden jälkeen nivelreumapotilailla, joilla on tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä. Jos D-dimeeritestituloksella on  $\geq 2 \times$  ULN, varmistu ennen päätöstä hoidon jatkamisesta, että kliiniset hyödyt ylittävät tofasitinibihoiton jatkamisen riskit.

### *Laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat:*

- aiempi laskimotromboembolia
- potilaalle tehtävä suuri leikkaus
- immobilisaatio
- sydäninfarkti (edeltävien 3 kuukauden aikana)
- sydämen vajaatoiminta
- hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö
- periytyvä hyytymishäiriö
- syöpä.

Laskimotromboembolian muut riskitekijät, kuten ikä, ylipaino (painoindeksi [BMI]  $\geq 30$ ), diabetes, hypertensio, tupakointi, on myös otettava huomioon. Potilaat on tutkittava säännöllisesti uudelleen tofasitinibihoiton aikana laskimotromboembolian riskin muutosten arvioimiseksi.

Lisätietoa laskimotromboembolian riskitekijöistä on saatavilla Euroopan kardiologisen yhdistyksen (European Society of Cardiology) ohjeistoista akuutin keuhkoembolian diagnosointiin ja hoitoon liittyen: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Potilaille on kerrottava mahdollisista laskimotromboembolian oireista ja heitä on kehoitettava viipymättä hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos tällaisia oireita ilmenee. Potilaat, joilla on laskimotromboembolian merkkejä ja oireita, on viipymättä tutkittava, ja XELJANZ-hoito on lopetettava potilaille, joilla epäillään laskimotromboembolian oireita, annostuksesta tai käyttöaiheesta riippumatta.

## Nivelreuma

Laajan, satunnaistetun, myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuuden seuranta tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä (tutkimus ORAL Surveillance (A3921133)). Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboembolian ilmaantuvuus oli suurempi ja annosriippuvainen. Valtaosa näistä tapahtumista oli vakavia, ja jotkut keuhkoemboliatapaukset johtivat potilaan kuolemaan.

Turvallisuutta koskeneessa välianalyysissä keuhkoembolioiden ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32–0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12–0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02–0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96 (1,75–20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81–11,06) verrattuna TNF:n estäjiin.

Edellä mainitun tutkimuksen välianalyysissä tehtiin alaryhmäanalyysi niistä potilaista, joilla oli laskimotromboembolian riskitekijöitä, ja keuhkoembolian riski oli näillä potilailla vielä suurempi. Riskitiheyksien suhde keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 9,14 (2,11–39,56) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,92 (0,83–18,48) verrattuna TNF:n estäjiin.

Syvien laskimotukosten ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,38 (0,20–0,67), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,30 (0,14–0,55) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,18 (0,07–0,39) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde syvien laskimotukosten suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,13 (0,80–5,69) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,66 (0,60–4,57) verrattuna TNF:n estäjiin.

## Päättyneet satunnaistetut nivelreumatutkimukset

6, 12 tai 24 kuukauden pituisissa tutkimuksissa (joissa potilailta ei vaadittu vähintään 50 vuoden ikää eikä vähintään yhtä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijää) keuhkoembolian ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,12 (0,02–0,34) ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,15 (0,03–0,44) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Syvien laskimotukosten (SLT) ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,15 (0,04–0,40) ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,10 (0,01–0,36) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden.

## Haavainen paksusuolitulehdus

Parhailaan käynnissä olevassa haavaista paksusuolitulehdusta koskevassa jatkotutkimuksessa potilailla, jotka käyttävät annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ja joilla on jokin laskimotromboemبولian riskitekijä/riskitekijöitä, on havaittu keuhkoembolioita ja syviä laskimotukoksia.

## Vakavat infektiot

Tofasitinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita bakteerien, mykobakteerien, invasiivisten sienten, virusten tai muiden opportunististen patogeenien aiheuttamia infektoita.

Yleisimpiä XELJANZ-hoidon yhteydessä raportoituja vakavia infektoita olivat keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu (Herpes zoster), virtsatieinfektio, divertikuliitti ja umpilisäketulehdus. XELJANZ-hoidon yhteydessä raportoituja opportunisti-infektoita ovat olleet tuberkuloosi ja muut mykobakteeri-infektiot, Cryptococcus -infektiot, histoplasmoosi, ruokatorven kandidiaasi, usean dermatomin alueella esiintyvä vyöruusu, sytomegalovirusinfektio, BK-virusinfektio ja listerioosi. Joidenkin potilaiden tautimuoto on ollut pikemminkin disseminoitunut kuin paikallinen. Potilaat käyttivät usein samanaikaisesti immuniteettia muuntavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia tai kortikosteroideja, jotka voivat nivelreuman ja nivelpsoiraasin lisäksi altistaa heitä infektoille. Muita vakavia infektoita, joita ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa myös esiintyä (esim. koksidioidomykoosi). Opportunisti-infektioiden riski on korkeampi Aasiassa.

Potilasta pitää seurata tarkoin XELJANZ-hoidon aikana ja sen jälkeen infektioiden merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, opportunisti-infektio tai sepsis. Jos potilaalle kehittyy XELJANZ-hoidon aikana uusi infektio, hänelle on tehtävä viipymättä kattavat immuunipuutteisiin potilaisiin sovellettavat diagnostiset kokeet, hoito asianmukaisilla mikrobilääkkeillä on aloitettava ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

*Varovaisuutta suositellaan, kun XELJANZ-hoitoa annetaan*

- iäkkäille potilaille ja diabeetikoille, joilla infektioiden ilmaantuvuus on yleisesti tavanomaista suurempi.
- kroonista keuhkosairautta sairastaville tai aiemmin sairastaneille potilaille, koska he saattavat olla alttiimpia infektoille.
- potilaille, joilla on lymfopenia.

ORAL Surveillance -tutkimuksessa havaitun lisääntyneen vakavien infektioiden riskin vuoksi XELJANZ-hoitoa yli 65-vuotiaalle potilaille on harkittava vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

**Vakavat infektiot depottableteilla ja kalvopäällysteisillä tableteilla tehdystä non-interventioonalisesta myyntiluvan jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta:** Non-interventioonalisesta myyntiluvan jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta, joka arvioi tofasitinibihoitoa nivelreumapotilailla US Corrona -rekisterin tietoihin perustuen, saadut tiedot osoittivat, että vakavien infektioiden ilmaantumistiheys oli numeerisesti suurempi potilailla, jotka saivat 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa, kuin potilailla, jotka saivat 5 mg:n

kalvopäällysteisiä tabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa. Karkeat arviot (ei sovitettu iän tai sukupuolen mukaan) ilmaantumistiheyksistä (95 %:n luottamusväli), kummankin valmistemuodon käyttöön otosta olivat (potilaita / 100 potilasvuotta): 12 kuukauden aikapisteessä hoidon aloittamisen jälkeen 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa saaneilla 3,45 (1,93, 5,69) ja 5 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja kahdesti vuorokaudessa saaneilla 2,78 (1,74, 4,21) sekä 36 kuukauden aikapisteessä 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa saaneilla 4,71 (3,08, 6,91) ja 5 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja kahdesti vuorokaudessa saaneilla 2,79 (2,01, 3,77). Korjaamaton riskitiheyksien suhde 12 kuukauden aikapisteessä oli 1,30 (95 %:n luottamusväli: 0,67, 2,50) ja 36 kuukauden aikapisteessä 1,93 (95 %:n luottamusväli: 1,15, 3,24) 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa saaneilla verrattuna 5 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja kahdesti vuorokaudessa saaneisiin. Tiedot perustuvat pieneen määrään potilaita, joilla tapahtumia havaittiin suhteellisen suurilla luottamusväleillä ja rajallisella seuranta-ajalla.

## Tuberkuloosi

*Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen XELJANZ-hoidon aloittamista,*

- jos potilas on altistunut tuberkuloosille
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemistä tuberkuloosia.

Potilaat on tutkittava ja testattava piilevän tai aktiivisen infektion toteamiseksi ennen XELJANZ-hoidon aloittamista sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti hoidon aikana.

## Virusten uudelleenaktivoituminen

XELJANZ-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin virusten uudelleenaktivoitumista ja herpes-virusten (esim. *Herpes zoster*) uudelleenaktivoitumista. Vyöruusu (*Herpes zoster*) riski vaikuttaa olevan muita suurempi XELJANZ-hoitoa saaneilla

- japanilaisilla ja korealaisilla potilailla
- potilailla, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) on alle  $1,0 \times 10^9/l$
- potilailla, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD)
- potilailla, joiden annostus haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

## Vakavat kardiovaskulaariset haittatapahtumat (mukaan lukien sydäninfarkti)

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on todettu vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia (MACE).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa sydäninfarktien ilmaantuvuus lisääntyi tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF:n estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna.

Yli 65-vuotiailla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

## Nivelreuma

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä (Study ORAL Surveillance). Tässä tutkimuksessa muiden kuin kuolemaan johtaneiden sydäninfarktien määrän todettiin lisääntyneen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF-estäjiä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

**Taulukko 1: MACE:n ja sydäninfarktin ilmaantumistiheys ja riskitehkeyksien suhde**

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa <sup>a</sup>	Molemmat tofasitinibi- annokset <sup>b</sup>	TNF-estäjä (TNFi)
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
<b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b>	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
<b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b>	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<b>Kuolemaan johtanut sydäninfarkti<sup>c</sup></b>				
<b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b>	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
<b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b>	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<b>Muu kuin kuolemaan johtanut sydäninfarkti<sup>c</sup></b>				
<b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b>	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
<b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b>	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

<sup>a</sup> Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.

<sup>b</sup> Yhdistetty tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja tofasitinibiannos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

<sup>c</sup> Hoidon aikana tai 60 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta ilmaantuneiden tapahtumien perusteella.

*Lyhenteet:*

**MACE** = vakava kardiovaskulaarinen haittatapahtuma, **TNF** = tuumorinekrositekijä, **IR** = ilmaantumistiheys (incidence rate), **HR** = riskitehkeyksien suhde (hazard ratio), **CI** = luottamusväli (confidence interval), **Inf** = ääretön (infinity)

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat sydäninfarktin (kuolemaan johtava ja muu kuin kuolemaan johtava) kehittymistä ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä  $\geq$  65 vuotta, miespuolinen, nykyinen tai aiempi tupakointi, potilaan sairastama diabetes ja sepelvaltimotauti (johon sisältyy sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, stabiili angina pectoris tai sepelvaltimotoimenpide).

Toisissa päättyneissä, satunnaistetuissa tutkimuksissa, jotka olivat kestoltaan 6, 12 tai 24 kuukautta, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) sydäninfarktille oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,08 (0,01; 0,29) ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,16 (0,03; 0,46) 100 potilasvuotta kohden.

Koko tutkimuspopulaation pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) sydäninfarktille oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,18 (0,10; 0,30) ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,15 (0,09; 0,22) 100 potilasvuotta kohden.

## Syöpä ja lymfoproliferatiiviset sairaudet (lukuun ottamatta ei-melanoottista ihosyöpää)

Tofasitinibi saattaa vaikuttaa elimistön vastustuskykyyn syöpiä vastaan.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tässä tutkimuksessa syöpien, erityisesti keuhkosityövän ja lymfoomien (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), määrän todettiin lisääntyneen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF-estäjiä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Keuhkosityöpää ja lymfoomia on havaittu tofasitinibilla hoidetuilla potilailla myös muissa myyntiluvan jälkeisissä kliinisissä tutkimuksissa.

Muita kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittuja syöpiä olivat mm. rintasyöpä, melanooma, eturauhassyöpä ja haimasyöpä näihin kuitenkin rajoittumatta.

Yli 65-vuotiailla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita syövän riskitekijöitä (esim. nykyinen syöpä tai aikaisempi syöpä, lukuun ottamatta onnistuneesti hoidettua, ei-melanoottista ihosyöpää), tofasitinibihoitoa voidaan käyttää vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

## Nivelreuma

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa (Study ORAL Surveillance) tofasitinibilla hoidetuilla potilailla havaittiin syövän lisääntymistä, erityisesti keuhkosityövän ja lymfooman (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), TNF-estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna.

**Taulukko 2: Syöpien ilmaantumistiheys ja riskitiheyksien suhde ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta<sup>a</sup>**

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa <sup>b</sup>	Molemmat tofasiitinibi- annokset <sup>c</sup>	TNF-estäjä (TNFi)
<b>Syövät NMSC:tä lukuun ottamatta</b>				
<b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b>	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
<b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b>	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<b>Keuhkosyöpä</b>				
<b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b>	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
<b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b>	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<b>Lymfooma</b>				
<b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b>	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
<b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b>	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

<sup>a</sup> Hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen tutkimuksen loppuun mennessä esiintyneiden tapahtumien perusteella

<sup>b</sup> Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden potilaiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.

<sup>c</sup> Tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja annos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

*Lyhenteet:*

**NMSC** = ei-melanoottinen ihosyöpä, **TNF** = tuumoreneurositekijä,

**IR** = ilmaantumistiheys (incidence rate), **HR** = riskitiheys (hazard ratio), **CI** = luottamusväli

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat syövän kehittymistä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä  $\geq$  65 vuotta, nykyinen tai aiempi tupakointi.

Toisissa päättyneissä, satunnaistetuissa tutkimuksissa, jotka olivat kestoltaan 6, 12 tai 24 kuukautta, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) keuhkosyövälle oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,12 (0,02–0,34), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,05 (0,00–0,28) 100 potilasvuotta kohden. Ilmaantumistiheys lymfoomille oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,00 (0,00; 0,14) ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,15 (0,03; 0,44) 100 potilasvuotta kohden.



Koko tutkimuspopulaation pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) keuhkosityövälle oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,13 (0,07–0,23), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,12 (0,07–0,19) 100 potilasvuotta kohden. Ilmaantumistiheys lymfoomille oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,15 (0,03; 0,44) ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,07 (0,04;0,13) 100 potilasvuotta kohden.

## Ei-melanoottinen ihosyöpä

XELJANZ-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ei-melanoottista ihosyöpää. Ei-melanoottisen ihosyövän riski saattaa olla XELJANZ-annostuksella 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saavilla potilailla suurempi kuin potilailla, jotka saavat 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla on tavanomaista suurempi ihosyöpäriski, säännöllistä ihon tutkimista suositellaan.

## Interstitiaalinen keuhkosairaus

XELJANZ-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu kliinisissä nivelreumatutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen interstitiaalista keuhkosairautta (joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan), mutta Janus-kinaasi (JAK) inhibition merkitystä näissä tapahtumissa ei tiedetä. Aasialaisilla nivelreumapotilailla tiedetään olevan tavanomaista suurempi interstitiaalisen keuhkosairauden riski, joten tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

## Maha-suolikanavan perforaatiot

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan perforaatiota, mutta Janus-kinaasin (JAK) eston merkitystä näiden tapausten ilmaantumiseen ei kuitenkaan tiedetä.

XELJANZ-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla voi olla suurentunut maha-suolikanavan perforaatioiden riski (esim. divertikuliittia aiemmin sairastaneet potilaat, kortikosteroideja ja/tai ei-steroidaalisia tulehduskivääläkkeitä samanaikaisesti käyttävät potilaat). Jos potilaalle ilmaantuu uusia vatsaoireita ja -löydöksiä, potilas on tutkittava viipymättä, jotta maha-suolikanavan perforaatio voidaan todeta varhaisvaiheessa.

## Rokotukset

- Kaikkien potilaiden, erityisesti pediatriasta juvuunilii idiopaattista polyartriittia ja lasten psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden, rokotukset suositellaan päivittämään ajan tasalle voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen XELJANZ-hoidon aloittamista.
- Elävien rokotteiden antamista XELJANZ-hoidon aikana ei suositella. Päätettäessä elävien rokotteiden antamisesta ennen XELJANZ-hoidon aloittamista on otettava huomioon kyseen potilaan olemassa oleva immunosuppressio.
- Profylaktisen zoster-rokotteen antoa on harkittava rokotussuositusten mukaisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reuma lääkettä. Jos annetaan elävää zoster-rokotetta, sitä voidaan antaa vain potilaille, joiden tiedetään sairastaneen vesirokon tai joiden tiedetään olevan vesirokkovirukselle (varicella zoster -virus, VZV) seroposiitivisia. Jos vesirokon sairastaminen ei ole varmuudella todennettävissä, suositellaan VZV-vasta-aineiden testaamista.

- Rokotus elävillä rokotteilla on annettava vähintään 2 viikkoa, mutta mieluiten 4 viikkoa, ennen kuin hoito XELJANZ-valmisteella aloitetaan tai voimassa olevien immunitaettia muuntavia lääkevalmisteita koskevien rokotosohjeiden mukaisesti.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. 75-vuotiaista ja vanhemmista potilaista on vähän tietoja.

Tofasitinibin käyttöön yli 65-vuotiailla potilailla liittyy vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntynyt riski. Näin ollen tofasitinibia tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

- Lievää (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai keskivaikeaa (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min): Annos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa (nivelreuman hoidossa). Haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella myös hemodialyysin jälkeen.

### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

- Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Child–Pugh A) annosta ei tarvitse muuttaa.
- Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B): Annos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa (nivelreuman hoidossa). Haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- XELJANZ-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C).

### *Pediatriset potilaat*

XELJANZ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle kahden vuoden ikäisten lasten hoidossa, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti ja lasten psoriaasiartriitti, ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tofasitinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa muissa käyttöaiheissa (kuten haavainen paksusuolitulehdus) ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Vain pediatriiset potilaat: Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista on havaittavissa 18 viikon kuluessa tofasitinibihoidon aloittamisesta. Hoidon jatkamista on harkittava tarkasti, jos potilaalla ei havaita kliinistä paranemista tämän ajan kuluessa.

## Raskaus ja imetys

- XELJANZ-valmisteen käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana.
- XELJANZ-valmisteen käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana.

*Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä XELJANZ-hoidon aikana ja vähintään 4 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen.

KATSO LISÄTIETOJA XELJANZ-VALMISTEEN MÄÄRÄÄMISESTÄ  
VALMISTEYHTEENVEDOSTA

## Potilaan neuvonta

**XELJANZ-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä on tärkeää keskustella potilaiden ja tarvittaessa myös heitä hoitavien henkilöiden kanssa.**

Potilaskortin tarkoituksena on auttaa potilaita ymmärtämään XELJANZ-valmisteen käyttöön liittyviä riskejä ja muistuttaa heitä hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon kortissa lueteltujen merkkien tai oireiden ilmaantuessa.

### Lääkäreiden on tärkeää

- antaa potilaskortti jokaiselle potilaalle, jolle on määrätty XELJANZ-hoitoa.
- muistuttaa potilaita käyttämään potilaskorttia.
- keskustella riskeistä jokaisen potilaan kanssa ja varmistaa, että potilas ymmärtää hoitoon mahdollisesti liittyvät riskit.
- varmistaa, että potilaat pitävät korttia mukanaan, erityisesti käydessään lääkärin vastaanotolla ja/tai ensiavussa.

**Muistuta potilaita hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille ilmaantuu jokin seuraavassa kuvatuista merkeistä tai oireista.**

- Jos potilaalla ilmenee XELJANZ-valmisteen ottamisen yhteydessä äkillistä hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia, rintakipua tai kipua yläselässä, sääarten tai käsivarsien turpoamista, kipua tai arkuutta sääressä tai säären tai käsivarren punoitusta tai värimuutos, sillä nämä saattavat olla merkkejä keuhko- tai laskimoveritulpasta.
- Jos potilaalla ilmenee XELJANZ-valmisteen ottamisen yhteydessä tai pian sen jälkeen allergiseen reaktioon mahdollisesti viittaavia oireita, kuten puristavaa tunnetta rinnassa, vinkuvaa hengitystä, voimakasta huimausta tai pyöräytystä, huulten, kielen tai nielun turpoamista, kutinaa tai ihottumaa.
- Jos potilaalla ilmenee infektion oireita, kuten kuumetta, pitkittynyttä yskää, painon laskua tai voimakasta väsymystä.
- Jos potilaalla ilmenee vyöruusun oireita, kuten kivuliasta ihottumaa tai rakkuloita.
- Jos potilas on ollut läheisissä tekemisissä tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa.
- Jos potilaalla ilmenee sydäninfarktinkin merkkejä ja oireita, kuten voimakasta rintakipua tai puristavaa tunnetta (joka voi levitä käsivarsiin, leukaan, kaulaan tai selkään), hengenahdistusta, kylmänhikeä, pyöräytystä tai äkillistä huimausta.
- Jos potilas huomaa mitään ihomuutoksia/kyhmyjä tai muutoksia olemassa olevissa luomissa tai läiskissä iholla.
- Jos potilaalla ilmenee interstitiaalisen keuhkosairauden oireita, kuten hengenahdistusta.
- Jos potilaalla ilmenee vatsan seudun oireita, kuten mahakipua tai vatsakipua, verta ulosteessa tai muutoksia suolen toiminnassa, mihin liittyy kuumetta.
- Jos potilaalla ilmenee ihon keltaisuutta, pahoinvointia tai oksentelua.
- Jos potilaalle on annettava jokin rokotus. Tietynlaisia rokotteita ei saa antaa XELJANZ-hoidon aikana.
- Jos potilas tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta.

Voit tilata lisää potilaskortteja Pfizer Oy:n puhelinvaihteen (09-430040) kautta tai tulostaa niitä Terveystietojen Duodecim lääketietokanta-verkkosivustolta:

[http://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr\\_laake.koti](http://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti)

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos saat tietoosi epäillyn haittavaikutuksen XELJANZ-valmisteen käyttöön liittyen, raportoi tapahtuma viipymättä Pfizer Oy:n puhelinvaihteen (09-430 040) kautta tai sähköpostitse [FIN.AEReporting@pfizer.com](mailto:FIN.AEReporting@pfizer.com) tai suoraan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (Fimea), lisätietoja [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Potilas: \_\_\_\_\_ Päivämäärä: \_\_\_\_\_

## **Johdanto**

### **Nivelreuma**

XELJANZ® (tofasitinibisitraatti) on Janus-kinaasien (JAK) estäjä, jolle Euroopan Unionissa (EU) myönnettiin myyntilupa (22.3.2017) käytettäväksi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle (DMARD) tai jotka eivät siedä niitä. Tofasitinibi voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoido ei ole tarkoituksenmukaista. Suositeltu annos on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa. Näitä annoksia ei pidä ylittää.

### **Nivelpsoriaasi**

Tofasitinibi on saanut myyntiluvan EU:ssa myös käytettäväksi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD) tai jotka eivät ole sietäneet sellaista hoitoa. Suositeltu annos on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa. Näitä annoksia ei pidä ylittää.

### **Selkärankareuma**

Tofasitinibi on tarkoitettu aktiivisen selkärankareuman (ankyloiva spondyliitti, AS) hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen hoitoon. Suositusannos on 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.

### **Haavainen paksusuolitulehdus**

Tofasitinibi on myös saanut myyntiluvan EU:ssa käytettäväksi kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä.

### **Induktiohoito haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (8 viikon ajan, tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa)**

Suositusannos haavaisen paksusuolitulehduksen induktiohoitoon on 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 8 viikon ajan. Jos potilas ei saa riittävää hyötyä hoidosta 8. hoitoviikkoon mennessä, induktioannosta 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), minkä jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla ei todeta hoidosta hyötyä 16. hoitoviikkoon mennessä, tofasitinibi-induktiohoito pitää lopettaa.

## **Ylläpitohoito haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (induktiojakson jälkeen)**

*Suositusannos ylläpitohoitoon on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tofasitinibitabletti suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.*

*Annostusta 10 mg:n kalvopäällysteinen tofasitinibitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboemolian tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.*

*Jos haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei ole suurentunutta laskimotromboemolian riskiä, voidaan harkita 10 mg:n tofasitinibiannosta suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, jos potilaan vaste 5 mg:n tofasitinibiannokseen kaksi kertaa vuorokaudessa heikkenee ja jos haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytettyihin muihin hoitovaihtoehtoihin, kuten hoitoon tuumorinekroositekijän estäjillä (TNF:n estäjillä), ei ole saatu vastetta. Ylläpitohoidon 10 mg:n kalvopäällysteisellä tofasitinibitabletilla kaksi kertaa vuorokaudessa on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Vasteen ylläpitämiseen on käytettävä pienintä tarvittavaa tehokasta annosta .*

*Jos potilas on saanut vasteen tofasitinibihoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan hoitokäytännön mukaisesti pienentää tai kortikosteroidihoito lopettaa.*

*Haavaisen paksusuolitulehduksen uusintahoito: Jos tofasitinibihoito on keskeytetty, hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita. Jos vaste on hävinnyt, voidaan harkita palaamista tofasitinibiannoksen 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa käyttöön. Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin enimmillään 1 vuoden ajaksi. Hoidon teho voidaan saavuttaa uudelleen 8. hoitoviikkoon mennessä käytettäessä annosta 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.*

## **Juveniili idiopaattinen polyartriitti (JIA)**

*Tofasitinibi on saanut myyntiluvan EU:ssa myös käytettäväksi aktiivisen juveniilin idiopaattisen polyartriitin (reumatekijäpositiivinen [RF+] tai reumatekijänegatiivinen [RF-]) ja laajeneva oligoartriitti, ja lasten psoriaasiartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD).*

*Tofasitinibi voidaan antaa yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa tai monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista.*

## **XELJANZ® (tofasitinibisitraatti)** **LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA HOITOA ALOITETTAESSA**

*Kaksivuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden painonmukainen suositusannos:*

**Taulukko 1:** *Tofasitinibiannos kaksivuotiaille ja vanhemmille potilaille, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti tai lasten psoriaasiartriitti*

<b>Paino (kg)</b>	<b>Annos</b>
<b>10 - &lt; 20</b>	3,2 mg (3,2 ml oraaliliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
<b>20 - &lt; 40</b>	4 mg (4 ml oraaliliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
<b>≥ 40</b>	5 mg (5 ml oraaliliuosta tai 5 mg kalvopäällysteinen tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa

*Vähintään 40 kg painavat potilaat, joita hoidetaan tofasitinibioreaaliliuoksella (5 ml) kaksi kertaa vuorokaudessa, voivat siirtyä samaan kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja (5 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Alle 40 kg painavat potilaat eivät voi siirtyä tofasitinibia sisältävästä oraaliliuoshoidosta tablettihoitoon.*

*Tofasitinibihoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, haavaisen paksusuolitulehduksen ja juveniilin idiopaattisen polyartriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.*

*Tofasitinibia käyttävillä potilailla on havaittu vakavia laskimotromboembolioita, mukaan lukien keuhkoembolioita, joista osa johti potilaan kuolemaan, sekä syviä laskimotukoksia. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa tofasitinibia verrattiin TNF:n estäjiin, ja siinä havaittiin annosriippuvaisesti suurentunut laskimotromboembolioiden riski.*

*Satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuden seurantatutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla sydäninfarktien ja syöpien (ei-melanoottista ihosyöpää lukuunottamatta), erityisesti keuhkosyövän ja lymfooman, ilmaantuvuus oli suurempi.*

*Tofasitinibihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia infektioita, kardiovaskulaaririskiä (pois lukien sydäninfarkti), sydäninfarkteja, vyöruusua (Herpes zoster), tuberkuloosia ja muita opportunisti-infektioita, syöpää (mukaan lukien lymfoomat ja keuhkosyöpä), maha-suolikanavan perforaatiota, interstiaalista keuhkosairautta ja poikkeavia laboratorioarvoja.*

*Potilaita on seurattava tarkasti erilaisten merkkien ja oireiden ja laboratorioarvoissa esiintyvien poikkeamien havaitsemiseksi, jotta riskit voidaan tunnistaa jo varhain.*

**Tämän hoitoa aloitettaessa käytettävän tarkistuslistan tarkoituksena on muistuttaa tofasitinibin käyttöön liittyvistä riskeistä ja testeistä, joita suositellaan suoritettaviksi ennen tofasitinibihoiton aloittamista.**

## Ennen tofasiitinibin antoa potilaalle, tarkista seuraavat asiat:

**ONKO POTILAALLA VIITTEITÄ MAKSAN VAJAATOIMINNASTA (CHILD-PUGH A, B TAI C)?** ..... **Kyllä**  **Ei**

### OTA HUOMIOON:

- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C): Tofasiitinibia ei saa käyttää.
- Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B):
  - Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja selkärankareuma: Tofasiitinibiannosta on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa.
  - Haavainen paksusuolitulehdus: Annos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
  - Juveniili idiopaattinen polyartriitti: Tofasiitinibiannos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa tai painoon perustuvaan vastaavaan määrään kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A): Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

**ONKO POTILAALLA VIITTEITÄ MUNUAISTEN VAJAATOIMINNASTA (KREATINIINIPUHDISTUMAN PERUSTEELLA)?** ..... **Kyllä**  **Ei**

### OTA HUOMIOON:

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min):
  - Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja selkärankareuma: Tofasiitinibiannosta on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa
  - Haavainen paksusuolitulehdus: Annos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella myös hemodialyysin jälkeen.
  - Juveniili idiopaattinen polyartriitti: Tofasiitinibiannos on pienennettävä 5 mg:aan tai painoon perustuvaan vastaavaan määrään kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min): Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

**ONKO POTILAS RASKAANA TAI SUUNNITTELEKO HÄN RASKAUTTA?** ..... **Kyllä**  **Ei**

**OLETHAN NEUVONUT NAISPUOLISIA POTILAITA SIITÄ, ETTÄ** ..... **Kyllä**  **Ei**

- tofasiitinibin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana. ....
- naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä tofasiitinibihoidon aikana ja vähintään 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. ....

**IMETTÄÄKÖ POTILAS TAI ONKO HÄN AIKEISSA IMETTÄÄ?** ..... **Kyllä**  **Ei**

- Olethan neuvonut naispuolisia potilaita siitä, että tofasiitinibin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana? .....



# XELJANZ® (tofasitinibisitraatti)

## LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA HOITOA ALOITETTAESSA

**KÄYTTÄÄKÖ POTILAS PARHAILLAAN BIOLOGISTA TAI VOIMAKASTA IMMUNOSUPPRESSIIVISTA LÄÄKEAINETTA?**.....

Kyllä  Ei

### OTA HUOMIOON:

- Tofasitinibin käyttöä on vältettävä yhdistelmähoitona biologisten lääkeaineiden, kuten tuumorenekroositekijän (TNF) estäjien, interleukiini-1–R:n (IL-1R) estäjien, IL-6R:n estäjien, CD20-antigeenin monoklonaalisia vasta-aineiden, IL-17:n estäjien, IL-12/IL-23:n estäjien, anti-integriinien, selektiivisten kostimulaation modulaattoreiden ja voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden, kuten atsatiopriinin, siklosporiinin, 6-merkaptopuriinin ja takrolimuusin kanssa, johtuen voimistuneen immunosuppression ja lisääntyneen infektioriskin mahdollisuudesta.

Kyllä  Ei

**ONKO POTILAS YLI 65-VUOTIAS?**.....

### JOS KYLLÄ:

Oletko huomionut tofasitinibin käyttöön yli 65-vuotiailla potilailla liittyvän vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntyneen riskin ja harkinnut muita hoitovaihtoehtoja? .....

Kyllä  Ei

### OTA HUOMIOON:

- Yli 65-vuotiailla potilailla tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

**ONKO POTILAALLA JOKIN LASKIMOTROMBOEMBOLIAN RISKITEKIJÄ/RISKITEKIJÖITÄ ?**.....

Kyllä  Ei

### OTA HUOMIOON:

- Laskimotromboemolian riskitekijöitä ovat (tavallisimpia):
  - aiempi laskimotromboembolia
  - potilaalle tehtävä suuri leikkaus
  - immobilisaatio
  - sydäninfarkti (edeltävien 3 kuukauden aikana)
  - sydämen vajaatoiminta
  - hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö
  - periytyvä hyyttymishäiriö
  - syöpä.
- Muita laskimotromboemolian riskitekijöitä, jotka on myös otettava huomioon:
  - ikä
  - ylipaino (painoindeksi [BMI]  $\geq$  30)
  - diabetes
  - hypertensio
  - tupakointi.
- Tofasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboemolian tunnettuja riskitekijöitä.

Harkitse D-dimeeritasojen testaamista noin 12 hoitokuukauden jälkeen nivelreumapotilailla, joilla on tunnettuja laskimotromboemolian riskitekijöitä. Jos D-dimeeritestitulosis on  $\geq$  2x ULN, varmistu ennen päätöstä hoidon jatkamisesta, että kliiniset hyödyt ylittävät tofasitinibihoiton jatkamisen riskit.

**OLETKO KESKUSTELLUT POTILAAN KANSSA SIITÄ, MITEN TUNNISTAA LASKIMOTROMBOEMBOLIAN OIREET JA NEUVONUT HEITÄ OTTAMAAN VIIPYMÄTTÄ YHTEYTTÄ LÄÄKÄRIIN, JOS OIREITA ILMAANTUU?**.....

Kyllä  Ei

### OTA HUOMIOON:

- Potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heille kehittyy XELJANZ-hoidon aikana äkillisesti hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia, rintakipua tai kipua yläselässä, säärten tai käsivarsien turpoamista, kipua tai arkuutta sääressä tai säären tai käsivarren punoitusta tai värimuutos.

# XELJANZ® (tofasiinibisitraatti) LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA HOITOA ALOITETTAESSA

Tutki viipymättä potilaat, joilla on laskimotromboembolian merkkejä ja oireita, ja lopeta XELJANZ-hoito potilaille, joilla epäillään laskimotromboembolian oireita, annostuksesta tai käyttöaiheesta riippumatta.

**ONKO POTILAALLA AKTIIVISIA INFEKATIOITA, MUKAAN LUKIEN PAIKALLISIA INFEKATIOITA?** .....  Kyllä  Ei

## OTA HUOMIOON:

- Tofasiinibihoidoa ei tulisi aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi, vakavia infektioita, kuten sepsis, tai opportunisti-infektioita.
- Hoitoon liittyviä riskejä ja hyötyjä on arvioitava ennen tofasiinibihoidon aloittamista:
  - jos potilaalla on toistuvia infektioita,
  - jos potilas on altistunut tuberkuloosille,
  - jos potilaalla on, tai on aikaisemmin ollut jokin vakava infektio tai opportunisti-infektio,
  - jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemistä tuberkuloosia tai endeemisiä mykooseja,
  - jos potilaalla on jokin perussairaus, joka saattaa altistaa potilaan infektiolle (esim. parhailaan tai aiemmin sairastettu krooninen keuhkosairaus).

**ONKO POTILAS TUTKITTU JA TESTATTU PIILEVÄN TAI AKTIIVISEN TUBERKULOOSIN VARALTA?** .....  Kyllä  Ei

## OTA HUOMIOON:

- Potilaat on tutkittava ja testattava piilevän tai aktiivisen tuberkuloosin toteamiseksi ennen tofasiinibihoidon aloittamista ja soveltuvien ohjeistojen mukaisesti tofasiinibihoidon aikana.
- Piilevää tuberkuloosia sairastavat potilaat on hoidettava standardien mukaisella mykobakteerilääkityksellä ennen tofasiinibihoidon aloittamista.

**ONKO TUBERKULOOSILÄÄKITYSTÄ HARKITTU, ETENKIN JOS POTILAALLA ON AIEMMIN TODETTU PIILEVÄ TAI AKTIIVINEN TUBERKULOOSI?** .....  Ei oleellinen  Kyllä  Ei

## OTA HUOMIOON:

- Tuberkuloosilääkitystä on harkittava ennen tofasiinibihoidon aloittamista, jos potilaalla on negatiivinen testitulokset, mutta aiemmin todettu piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi eikä sen riittävästä hoidosta voida varmistua, tai jos potilaan testitulokset on negatiivinen, mutta hänellä on tuberkuloosinfektion riskitekijöitä.
- Tuberkuloosin hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen konsultointia suositellaan päätöksenteon tueksi, kun selvitetään olisiko tuberkuloosin hoidon aloitus tarkoituksenmukaista yksittäiselle potilaalle. Potilasta on seurattava tarkoin tuberkuloosin merkkien ja oireiden kehittymisen havaitsemiseksi. Tämä koskee myös potilaita, joilla piilevän tuberkuloosin testitulokset ennen hoidon aloittamista oli negatiivinen.

**OLETKO KERTONUT POTILAALLE, ETTÄ VIRUSTEN UUELLEENAKTIIVOITUMISTA ON HAVAITTU POTILAILLA, JOTKA SAAVAT TOFASITINIBIHOITOA?** .....  Kyllä  Ei

## OTA HUOMIOON:

- Vyöruusun (*Herpes zoster*) riski saattaa olla muita suurempi tofasiinibihoidoa saaneilla potilailla; jotka ovat japanilaisia tai korealaisia; jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa ja ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD); joiden B-Lymf on alle  $1,0 \times 10^9/l$ ; tai joiden annostus on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

**XELJANZ® (tofasitinibisitraatti)**  
**LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA HOITOA ALOITETTAESSA**

**ONKO POTILAS TUTKITTU JA SEULOTTU VIRUSHEPATIITIN VARALTA JULKAISTUJA OHJEISTOJA NOUDATTAEN?** ..... **Kyllä** **Ei**

**OTA HUOMIOON:**

- Tofasitinibin vaikutusta kroonisen virushepatiitin uudelleen-aktivoitumiseen ei tiedetä.
- Virushepatiitin seulonta on tehtävä kliinisten ohjeistojen mukaisesti ennen tofasitinibihoiton aloittamista.

**LISÄÄNTYNEESEEN KARDIOVASKULAARISEEN RISKIIN (MUKAAN LUKIEN SYDÄNINFARKTI) LIITTYEN, ONKO POTILAS YLI 65-VUOTIAS, TUPAKOIKO TAI ONKO AIEMMIN TUPAKOINUT TAI ONKO POTILAALLA MUITA KARDIOVASKULAARISIA RISKITEKIJÖITÄ?** ..... **Kyllä** **Ei**

**JOS KYLLÄ:**

Onko potilaalle sopivia muita hoitovaihtoehtoja käytettävissä? ..... **Kyllä** **Ei**

**OTA HUOMIOON:**

- Tofasitinibia tulisi käyttää näille potilaille vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

**OLETKO KESKUSTELLUT POTILAAN KANSSA, MITEN POTILAS TUNNISTAA SYDÄNINFARKTIN OIREET JA ETTÄ OIREIDEN ILMAANTUESSA HÄNEN TULEE HAKEUTUA VÄLITTÖMÄSTI LÄÄKÄRIN HOITON?** ..... **Kyllä** **Ei**

**OTA HUOMIOON:**

- Potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyä äkillisesti voimakasta rintakipua tai puristavaa tunnetta (joka voi levitä käsivarsiin, leukaan, kaulaan tai selkään), hengenhädistystä, kylmänhikeä, pyöräytystä tai äkillistä huimausta.

**LISÄÄNTYNEESEEN SYÖPÄRISKIIN LIITTYEN, ONKO POTILAS YLI 65-VUOTIAS, TUPAKOIKO TAI ONKO AIEMMIN TUPAKOINUT TAI ONKO POTILAALLA MUITA SYÖVÄN RISKITEKIJÖITÄ (ESIM. AKTIIVINEN TAI AIEMMIN SAIRASTETTU SYÖPÄ, MUU KUIN ONNISTUNEESTI HOIDETTU EI-MELANOOTTINEN IHOSYÖPÄ)?** ..... **Kyllä** **Ei**

**JOS KYLLÄ:**

Onko potilaalle sopivia muita hoitovaihtoehtoja käytettävissä? ..... **Kyllä** **Ei**

**OTA HUOMIOON:**

- Tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

**ONKO POTILAS AIEMMIN SAIRASTANUT DIVERTIKULIITTIA?** ..... **Kyllä** **Ei**

**OTA HUOMIOON:**

- Tofasitinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on kohonnut maha-suolikanavan perforaatioiden riski (esim. divertikuliittia aiemmin sairastaneet potilaat, kortikosteroideja ja/tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) samanaikaisesti käyttävät potilaat).

## XELJANZ® (tofasitinibisitraatti)

### LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA HOITOA ALOITETTAESSA

**ONKO POTILAAN LYMFOSYYTTI-, NEUTROFIILI- JA HEMOGLOBIINIARVOT MITATTU?** .....  Kyllä  Ei

#### OTA HUOMIOON:

- Hoidon aloittamista ei suositella potilailla, joilla
  - absoluuttinen lymfosyyttimäärä on matala ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ), sekä aikuisilla että pediatriassa potilailla
  - absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) on matala: aikuisilla ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ) ja pediatriassa potilailla alle  $1,2 \times 10^9/l$
  - hemoglobiiniarvo on matala: aikuisilla  $< 90 \text{ g/l}$  ja pediatriassa potilailla alle  $100 \text{ g/l}$ .

**ONKO POTILAAN ALANIINIAMINOTRANSFERAASIPITOISUUS (ALAT) TAI ASPARTAATTIAMINOTRANSFERAASIPITOISUUS (ASAT) KOHOLLA?** .....  Kyllä  Ei

#### OTA HUOMIOON:

- Varovaisuutta on noudatettava, jos tofasitinibihoidon aloittamista harkitaan potilaille, joilla ALAT- tai ASAT-arvo on kohonnut.

**ONKO POTILAALLA KAIKKI ROKOTUKSET NYKYISTEN ROKOTUSOHJEIDEN MUKAISESTI VOIMASSA?** .....  Kyllä  Ei

#### OTA HUOMIOON:

- Ennen tofasitinibihoidon aloittamista on suositeltavaa päivittää kaikkien potilaiden, etenkin pediatrien juveniilia idiopaattista polyartriittia ja lasten psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden, rokotukset ajan tasalle voimassa olevien rokotussuosituksen mukaisesti. Elävien rokotteiden antamista XELJANZ-hoidon aikana ei suositella. Päätettäessä elävien rokotteiden antamisesta ennen hoidon aloittamista on otettava huomioon kyseisen potilaan olemassa oleva immunosuppressio.
- Profylaktisen zoster-rokotteen antoa on harkittava rokotussuosituksen mukaisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa biologista DMARD-valmistetta. Jos annetaan elävää zoster-virusta sisältävää rokotetta, sitä voidaan antaa vain potilaille, joiden tiedetään sairastaneen vesirokon tai joiden tiedetään olevan vesirokkovirukselle (varicella zoster -virus, VZV) seroposiitivisia. Jos vesirokon sairastaminen ei ole varmuudella todennettavissa, suositellaan VZV-vasta-aineiden testaamista.
- Rokotus elävillä viruksilla on annettava vähintään 2 viikkoa, mutta mieluiten 4 viikkoa, ennen kuin hoito tofasitinibilla aloitetaan tai voimassa olevien immuniteettia muuntavia lääkevalmisteita, kuten tofasitinibia, koskevien rokotusohjeiden mukaisesti.

## Keskustelut potilaan kanssa

Oletko keskustellut potilaan kanssa tofasitinibin käyttöön yleisesti liittyvistä hyödyistä ja riskeistä? .....  Kyllä  Ei

Oletko antanut potilaalle potilaskortin? .....  Kyllä  Ei

Oletko keskustellut potilaskortin käytöstä potilaan kanssa? .....  Kyllä  Ei

**XELJANZ® (tofasitinibisitraatti)**  
**LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA XELJANZ-HOIDON SEURANTAAN**  
(SEURANTAKÄYNTIEN AIKANA)

Potilas: \_\_\_\_\_ Päivämäärä: \_\_\_\_\_

---

## Johdanto

### Nivelreuma

*XELJANZ® (tofasitinibisitraatti) on Janus-kinaasien (JAK) estäjä, jolle Euroopan Unionissa (EU) myönnettiin myyntilupa (22.3.2017) käytettäväksi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle (DMARD) tai jotka eivät siedä niitä. Tofasitinibi voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista. Suositeltu annos on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa. Näitä annoksia ei pidä ylittää.*

*Kahdesti vuorokaudessa otettavasta hoidosta 5 mg:n kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla voidaan siirtyä kerran vuorokaudessa otettavaan 11 mg tofasitinibi-depottablettihoitoon ja päinvastoin seuraavana päivänä siitä, kun potilas on saanut kumman tahansa tabletin viimeisen annoksen.*

### Nivelpsoriaasi

*Tofasitinibi on saanut myyntiluvan EU:ssa myös käytettäväksi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD) tai jotka eivät ole sietäneet sellaista hoitoa. Suositeltu annos on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletti kerran vuorokaudessa. Näitä annoksia ei pidä ylittää.*

*Kahdesti vuorokaudessa otettavasta hoidosta 5 mg:n kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla voidaan siirtyä kerran vuorokaudessa otettavaan 11 mg tofasitinibi-depottablettihoitoon ja päinvastoin seuraavana päivänä siitä, kun potilas on saanut kumman tahansa tabletin viimeisen annoksen.*

### Selkärankareuma

*Tofasitinibi on tarkoitettu aktiivisen selkärankareuman (ankyloiva spondyliitti, AS) hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen hoitoon. Suositusannos on 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.*

### Haavainen paksusuolitulehdus

*Tofasitinibi on myös saanut myyntiluvan EU:ssa käytettäväksi kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä.*

## **XELJANZ® (tofasitinibisitraatti)**

### **LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA XELJANZ-HOIDON SEURANTAAN**

(SEURANTAKÄYNTIEN AIKANA)

*Induktiohoito haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (8 viikon ajan, tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa)*

*Suositusannos haavaisen paksusuolitulehduksen induktiohoitoon on yksi 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 8 viikon ajan. Jos potilas ei saa riittävää hyötyä hoidosta 8. hoitoviikkoon mennessä, induktioannosta 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), minkä jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla ei todeta hoidosta hyötyä 16. hoitoviikkoon mennessä, tofasitinibi-induktiohoito pitää lopettaa.*

### **Ylläpitohoito haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (induktiojakson jälkeen)**

*Suositusannos ylläpitohoitoon on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tofasitinibitabletti suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.*

*Annostusta 10 mg:n kalvopäällysteinen tofasitinibitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboemolian tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.*

*Jos haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei ole suurentunutta laskimotromboemolian riskiä, voidaan harkita 10 mg:n tofasitinibiannosta suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, jos potilaan vaste 5 mg:n tofasitinibiannokseen kaksi kertaa vuorokaudessa heikkenee ja jos haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytettyihin muihin hoitovaihtoehtoihin, kuten hoitoon tuumorinekroositekijän estäjillä (TNF:n estäjillä), ei ole saatu vastetta. Ylläpitoehdoidon 10 mg:n kalvopäällysteisellä tofasitinibitabletilla kaksi kertaa vuorokaudessa on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Vasteen ylläpitämiseen on käytettävä pienintä tarvittavaa tehokasta annosta.*

*Jos potilas on saanut vasteen tofasitinibihoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan hoitokäytännön mukaisesti pienentää tai kortikosteroidihoito lopettaa.*

*Haavaisen paksusuolitulehduksen uusintahoito: Jos tofasitinibihoito on keskeytetty, hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita. Jos vaste on hävinnyt, voidaan harkita palaamista tofasitinibiannoksen 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa käyttöön. Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin enimmillään 1 vuoden ajaksi. Hoidon teho voidaan saavuttaa uudelleen 8. hoitoviikkoon mennessä käytettäessä annoksia 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.*

### **Juveniili idiopaattinen polyartriitti (JIA)**

*Tofasitinibi on saanut myyntiluvan EU:ssa myös käytettäväksi aktiivisen juveniilin idiopaattisen polyartriitin (reumatekijäpositiivinen [RF+] tai reumatekijänegatiivinen [RF-]) ja laajeneva oligoartriitti), ja lasten psoriaasiartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiaalle potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD).*

**XELJANZ® (tofasitinibisitraatti)**  
**LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA XELJANZ-HOIDON SEURANTAAN**  
(SEURANTAKÄYNTIEN AIKANA)

*Tofasitinibi voidaan antaa yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa tai monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista.*

*Kaksivuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden painonmukainen suositusannos:*

**Taulukko 1:** *Tofasitinibiannos kaksivuotiaille ja vanhemmille potilaille, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti tai lasten psoriaasiartriitti*

Paino (kg)	Annos
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oraaliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
20 - < 40	4 mg (4 ml oraaliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
≥ 40	5 mg (5 ml oraaliuosta tai 5 mg kalvopäällysteinen tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa

*Vähintään 40 kg painavat potilaat, joita hoidetaan tofasitinibioraaliuoksella (5 ml) kaksi kertaa vuorokaudessa, voivat siirtyä samaan kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja (5 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Alle 40 kg painavat potilaat eivät voi siirtyä tofasitinibia sisältävästä oraaliuoshoidosta tablettihoitoon.*

*Tofasitinibia käyttävillä potilailla on havaittu vakavia laskimotromboembolioita mukaan lukien keuhkoembolioita, joista osa johti potilaan kuolemaan, sekä syviä laskimotukoksia. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa tofasitinibia verrattiin TNF:n estäjiin, ja siinä havaittiin annosriippuvaisesti suurentunut laskimotromboembolioiden riski.*

*Satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuden seurantalutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla sydäninfarktien ja syöpien (ei-melanoottista ihosyöpää lukuunottamatta), erityisesti keuhkosyövän ja lymfooman, ilmaantuvuus oli suurempi.*

*Tofasitinibihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia infektioita, kardiovaskulaaririskiä (sydäninfarkti pois lukien), sydäninfarkteja, vyöruusua (Herpes zoster), tuberkuloosia ja muita opportunisti-infektioita, syöpää (mukaan lukien lymfooma ja keuhkosyöpä), maha-suolikanavan perforaatiota, interstitiaalista keuhkosairautta ja poikkeavia laboratorioarvoja.*

*Potilaita on seurattava tarkasti erilaisten merkkien ja oireiden ja laboratorioarvoissa esiintyvien poikkeamien suhteen, jotta riskit voidaan tunnistaa jo varhain.*

**Tämän hoitoa jatkettaessa käytettävän tarkistuslistan tarkoituksena on muistuttaa tofasitinibin käyttöön liittyvistä riskeistä ja testeistä, joita suositellaan suoritettaviksi tofasitinibihoidon aikana.**

## Tarkista tofasiinibihoidon aikana seuraavat asiat jokaisella vastaanottokäynnillä:

OLETKO OTTANUT HUOMIOON SEURAAVAT TIEDOT, JOS JUVENIILIA IDIOPAATTISTA POLYARTRIITTIA SAIRASTAVALLA PEDIATRISSELLÄ POTILAALLA, JOKA ON SAANUT TOFASIINIBIHOITOA 18 VUOKON AJAN, EI OLE HAVAITTAVISSA KLIINISTÄ PARANEMISTA: Kyllä  Ei

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista on havaittavissa 18 viikon kuluessa tofasiinibihoidon aloittamisesta. Hoidon jatkamista on harkittava perusteellisesti, jos potilaalla ei havaita kliinistä paranemista tämän ajan kuluessa.

ONKO POTILAS RASKAANA TAI SUUNNITTELEEKO HÄN RASKAUTTA? Kyllä  Ei

### OTA HUOMIOON:

- Tofasiinibin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana.
- Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on ohjeistettava käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä tofasiinibihoidon aikana ja vähintään 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

IMETTÄÄKÖ POTILAS TAI ONKO HÄN AIKEISSA IMETTÄÄ? Kyllä  Ei

### OTA HUOMIOON:

- Tofasiinibin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

ONKO POTILAS YLI 65-VUOTIAS? Kyllä  Ei

### JOS KYLLÄ:

Oletko huomionut tofasiinibin käyttöön liittyvän vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntyneen riskin ja harkinnut muita hoitovaihtoehtoja?

### OTA HUOMIOON:

- Yli 65-vuotiailla potilailla tofasiinibia tulisi käyttää vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

ONKO POTILAALLE ILMAANTUNUT JOKIN LASKIMOTROMBOEMBOLIAN RISKITEKIJÄ/RISKITEKIJÖITÄ? Kyllä  Ei

### OTA HUOMIOON:

- Laskimotromboemolian riskitekijöitä ovat (tavallisimpia):
  - aiempi laskimotromboembolia
  - potilaalle tehtävä suuri leikkaus
  - immobilisaatio
  - sydäninfarkti (edeltävien 3 kuukauden aikana)
  - sydämen vajaatoiminta
  - hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö
  - periytyvä hyytymishäiriö
  - syöpä.



**XELJANZ® (tofasiinibisitraatti)**  
**LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA XELJANZ-HOIDON SEURANTAAN**  
(SEURANTAKÄYNTIEN AIKANA)

- Muita laskimotromboemolian riskitekijöitä, jotka on myös otettava huomioon:
  - ikä
  - ylipaino (painoindeksi [BMI]  $\geq 30$ )
  - diabetes
  - hypertensio
  - tupakointi.

- Tofasiinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboemolian tunnettuja riskitekijöitä.

Tutki viipymättä potilaat, joilla on laskimotromboemolian merkkejä ja oireita, ja lopeta XELJANZ-hoito potilaille, joilla epäillään laskimotromboemolian oireita, annostuksesta tai käyttöaiheesta riippumatta.

**Harkitse nivelreumapotilaille, joilla on tunnettuja laskimotromboemolian riskitekijöitä, D-dimeeripitoisuuksien testaamista noin 12 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.**

**ONKO D-DIMEERITESTIN TULOS  $\geq 2 \times$  ULN?** .....

Kyllä Ei

Jos kyllä, ylittävätkö kliiniset hyödyt tofasiinibihoidon jatkamiseen liittyvät riskit? .....

Kyllä Ei

**JOS HAAVAISTA PAKSUSUOLITULEHDUSTA SAIRASTAVAN POTILAAN VASTE TOFASITINIBIANNOKSELLE 5 MG KAHDESTI VUOROKAUDESSA HEIKKENEE, OLETKO OTTANUUT HUOMION SEURAAVAT ASIAT:** .....

Kyllä Ei

- Potilaat, joilla on laskimotromboemolian riskitekijöitä - 10 mg:n tofasiinibiannosta kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella ylläpitohoitoon, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.
- Potilaat, joilla ei ole laskimotromboemolian riskitekijöitä - 10 mg:n tofasiinibiannosta kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan harkita, jos muihin hoitovaihtoehtoihin, kuten hoitoon tuumorinekroositekijän estäjillä (TNF:n estäjillä), ei ole saatu vastetta.

**ONKO POTILAALLA UUSIA OIREITA, JOTKA SAATTAISIVAT OLLA MERKKEJÄ TAI OIREITA ALKAVASTA INFEKTIOSTA?** .....

Kyllä Ei

**OTA HUOMIOON:**

- Tofasiinibihoidon aikana potilaita on seurattava tarkoin ja heille on tehtävä tutkimuksia piilevän tai aktiivisen infektion varalta sovellettavissa olevien ohjeistojen mukaisesti.
- Jos hoidon aikana kehittyy uusi infektio, on ryhdyttävä seuraaviin suositeltaviin toimenpiteisiin:
  - Keskeytä tofasiinibihoito
  - Käynnistä viipymättä kattavat immuunipuutteiselle potilaalle soveltuvat diagnostiset kokeet
  - Aloita hoito asianmukaisella mikrobilääkkeellä
  - Seuraa potilaan tilaa tarkoin.

**LISÄÄNTYNEeseen KARDIOVASKULAARISEEN RISKIIN (MUKAAN LUKIEN SYDÄNINFARKTI) LIITTYEN, ONKO POTILAS YLI 65-VUOTIAS, TUPAKOIKO TAI ONKO AIEMMIN TUPAKOINUT TAI ONKO POTILAALLA MUITA KARDIOVASKULAARISIA RISKITEKIJÖITÄ?** .....

Kyllä Ei

**JOS KYLLÄ:**

Onko potilaalle sopivia muita hoitovaihtoehtoja käytettävissä? .....

Kyllä Ei

**OTA HUOMIOON:**

Tofasiinibia tulisi käyttää näille potilaille vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

## XELJANZ® (tofasiinibisitraatti)

### LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA XELJANZ-HOIDON SEURANTAAN

(SEURANTAKÄYNTIEN AIKANA)

LISÄÄNTYNEEN SYÖPÄRISKIIN LIITTYEN, ONKO POTILAS YLI 65-VUOTIAS, TUPAKOIKO TAI ONKO AIEMMIN TUPAKOINUT TAI ONKO POTILAALLA MUITA SYÖVÄN RISKITEKIJÖITÄ (ESIM. AKTIIVINEN TAI AIEMMIN SAIRASTETTU SYÖPÄ, MUU KUIN ONNISTUNEESTI HOIDETTU EI-MELANOOTTINEN IHOSYÖPÄ)?

Kyllä  Ei

#### JOS KYLLÄ:

Onko potilaalle sopivia muita hoitovaihtoehtoja käytettävissä?

Kyllä  Ei

#### OTA HUOMIOON:

Tofasiinibia tulisi käyttää vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

ONKO POTILAALLA UUSIA VATSAOIREITA TAI -LÖYDÖKSIÄ?

Kyllä  Ei

#### OTA HUOMIOON:

- Potilaat, joilla on uusia vatsaoireita tai -löydöksiä, on tutkittava viipymättä, jotta mahdollinen maha-suolikanavan perforaatio voidaan todeta varhaisvaiheessa.

ESIINTYYKÖ POTILAALLA UUSIA INTERSTITIAALISEN KEUHKOSAIRAUDEN MERKKEJÄ TAI OIREITA TAI JO AIEMMIN ESIINTYNEIDEN MERKKIEN TAI OIREIDEN PAHENEMISTA?

Kyllä  Ei

#### OTA HUOMIOON:

- Varovaisuutta suositellaan kroonista keuhkosairautta sairastavien tai aiemmin sairastaneiden potilaiden hoidossa, koska he saattavat olla alttiimpia infektioille. Tofasiinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta (joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan).

ONKO ABSOLUUTTISTA LYMFOSYTTIMÄÄRÄÄ (B-LYMF) SEURATTU?

Kyllä  Ei

#### OTA HUOMIOON:

- Jos lymfosyttimäärä on  $0,50-0,75 \times 10^9/l$  (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), tofasiinibiannosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä. Tofasiinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Haavaisten paksusuolitulehduksen hoitoon tofasiinibi 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä tofasiinibiannokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Kun B-Lymf  $> 0,75 \times 10^9/l$ , jatka kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
- Jos B-Lymf  $< 0,50 \times 10^9/l$  (ja tulos on varmistettu 7 päivän kuluessa tehdyllä uusintamäärityksellä), lopeta tofasiinibihoito.
- Lymfositit on määritettävä lähtötilantessa ja 3 kuukauden välein.

ONKO ABSOLUUTTISTA NEUTROFIILIEN MÄÄRÄÄ SEURATTU?

Kyllä  Ei

#### OTA HUOMIOON:

- Jos neutrofiilien absoluuttinen määrä (B-Neut)  $> 1,0 \times 10^9/l$ , pidä annos ennallaan.
- Jos B-Neut on  $0,5-1,0 \times 10^9/l$  (2 peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), pienennä annosta

**XELJANZ® (tofasiinibisitraatti)**  
**LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA XELJANZ-HOIDON SEURANTAAN**  
(SEURANTAKÄYNTIEN AIKANA)

tai keskeytä hoito, kunnes B-Neut  $>1,0 \times 10^9/l$ . Tofasiinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon tofasiinibi 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä tofasiinibiannokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

- Kun B-Neut on yli  $1,0 \times 10^9/l$ , jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
- Jos B-Neut  $< 0,5 \times 10^9/l$  (tulos varmistettu 7 päivän kuluessa tehdyllä uusintamäärityksellä), lopeta tofasiinibihoito.
- Neutrofiilit on määritettävä lähtötilanteessa, hoidon jatkuttua 4–8 viikkoa ja sen jälkeen 3 kuukauden välein.

**ONKO POTILAAN HEMOGLOBIINIARVOA SEURATTU?** ..... **Kyllä**  **Ei**

**OTA HUOMIOON:**

- Jos hemoglobiiniarvo on laskenut  $\leq 20$  g/l lähtötasosta ja se on  $\geq 90$  g/l, pidä annos ennallaan.
- Jos hemoglobiiniarvo on laskenut  $> 20$  g/l lähtötasosta tai se on  $< 80$  g/l (tulos varmistettu uusintamäärityksellä), keskeytä tofasiinibihoito, kunnes hemoglobiiniarvo on palautunut normaaliksi.
- Hemoglobiini on määritettävä lähtötilanteessa, hoidon jatkuttua 4–8 viikkoa ja sen jälkeen 3 kuukauden välein.

**ONKO LIPIDIARVOJA SEURATTU SÄÄNNÖLLISESTI** ..... **Kyllä**  **Ei**   
(ts. 8 VIIKON KULUTTUA TOFASITINIBIHOIDON ALOITTAMISESTA)? .....

**ONKO MAKSAENTSYMIARVOJA SEURATTU SÄÄNNÖLLISESTI?** ..... **Kyllä**  **Ei**

**OTA HUOMIOON:**

- Maksaentsyymiarvojen säännöllinen seuranta ja niiden kohoamiseen johtaneiden syiden viiptymätön selvitys on suositeltavaa, jotta tunnistetaan mahdollinen lääkkeen aiheuttama maksavaurio.
- Jos epäillä lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota, tofasiinibihoito on keskeytettävä, kunnes maksavaurion mahdollisuus on suljettu pois.

Kaikki koulutusmateriaali, myös potilaskortti ja tarkistuslistat, on saatavilla Terveysportin Duodecim lääketietokanta-verkkosivustolla osoitteessa: [http://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr\\_laake.koti](http://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti). Kirjaudu sivustolle omilla Fimnet-tunnuksillasi.



---

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteys Pfizerin Medical Information -palveluun puh. (09) 430 040. Puhelu ohjautuu Pfizerin puhelinvaihteeseen.



Pfizer Oy  
Tietokuja 4, 00330 Helsinki  
Puh. (09) 430 040  
[www.pfizer.fi](http://www.pfizer.fi)

Versio: 7.0  
Fimean hyväksymispäivämäärä: 4.3.2022

PP-XEL-FIN-0782-05092022