

XELJANZ[®] (tofasitinibisitraatti)

XELJANZ LÄÄKKEEN MÄÄRÄÄJÄN OPAS

Opas annostukseen, annosteluun,
hoidon seurantaan ja
haittavaikutusten hallintaan



Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

*Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa.
Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä haittavaikutuksista Fimeaan:*

*www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea*

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 raportointinen.

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 reumalääkelle tai jotka eivät siedä niitä. XELJANZ voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoido 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.

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 päinvastoin 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.

Nivelpsoriaasi

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

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 tofasitinibitabletila 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. Kliinisisä 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.

XELJANZ-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, nivelpsoriaasin ja haavaisen paksusuolitulehduksen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

XELJANZ-valmisteen käyttöä samanaikaisesti biologisten lääkkeiden ja voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa on syytä välttää johtuen voimistuneen immunosuppression ja lisääntyneen infektioriskin mahdollisuudesta.

XELJANZ-annos on pienennettävä puoleen tavallisesta annoksesta, jos potilas käyttää voimakkaita sytokromi (CYP) P450 3A4:n estäjiä (esim. ketokonatsolia) ja jos potilas käyttää samanaikaisesti yhtä tai useampaa lääkevalmistetta, jotka estävät kohtalaisesti CYP3A4-entsyymiä sekä voimakkaasti CYP2C19-entsyymiä (esim. flukonatsolia), seuraavasti:

- XELJANZ 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä annokseen 5 mg kerran vuorokaudessa.
- XELJANZ 11 mg:n pitkävaikutteista annosta kerran vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä annokseen 5 mg kerran vuorokaudessa (nivelreuman hoidossa).
- XELJANZ 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käyttävien potilaiden annos on pienennettävä annokseen 5 mg 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 tarkoituksemukaista.

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 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 tofasitinibioraaliliuoksella (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-, haavainen paksusuolitulehdus- ja JIA-potilaille tulee aloittaa ja sitä tulee seurata tofasitinibin käyttöaiheina olevien sairauksien diagnosoimiseen 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.

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 laskimotromboemboolian 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 pediatristen juveniilia idiopaattista polyartriittia ja lasten psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden, rokotukset on päivitettävä ajan tasalle voimassa olevien rokotussuositusten 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-melanoottista 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 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)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen Fimeaan: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 FIMEA tai Pfizer Oy:n puhelinvaihteen (09-430 040) kautta.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa.

Versio: 5.0 | Fimean hyväksymispäivämäärä: 5.10.2021

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 paksusuolitulehduksen 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 paksusuolitulehduksen 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	Lasketut ≤ 20 g/l lähtötasosta ja pitoisuus ≥ 90 g/l	Annos pidetään ennallaan.
		Lasketut > 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 nivelreumatutkimuksissa 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 selkeää. 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 alaisempia 12 hoitokuukauden kohdalla verrattuna lähtötasoon kaikissa hoitohaaraisissa. 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-dimeeritestituloksi 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] ≥ 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 ylläpito- hoitoon 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 seurantalutkimuksessa 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. Riskitehyksien 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. Riskitehyksien 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. Riskitehyksien 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.

Päättäneet 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

Parhaillaan käynnissä olevassa haavaista paksusuolitulehdusta koskevassa jatkotutkimuksessa potilailla, jotka käyttävät annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ja joilla on jokin laskimotromboembolian 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 infektiota.

Yleisimpiä XELJANZ-hoidon yhteydessä raportoituja vakavia infektiota olivat keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu (*Herpes zoster*), virtsatieinfektio, divertikuliitti ja umpilisäketulehdus. XELJANZ-hoidon yhteydessä raportoituja opportunisti-infektioita 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 nivelpsoriaasin lisäksi altistaa heitä infektiolle. Muita vakavia infektiota, joita ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa myös esiintyä (esim. koksidioidomykoosia). 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 infektiolle
- 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-interventionaalisesta myyntiluvan jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta:

Non-interventionaalisesta 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. Vyöruusun (*Herpes zoster*) riski vaikuttaa olevan muita suurempi XELJANZ-hoitoa saaneilla

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

^a 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.

^b Yhdistetty tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja tofasitinibiannos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

^c Hoidon aikana tai 60 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta ilmaantuneiden tapahtumien perusteella.

Lyhenteet: MACE = vakava kardiovaskulaarinen haittatapahtuma, TNF = tuumorinekroositekijä, 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^a

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

^a Hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen tutkimuksen loppuun mennessä esiintyneiden tapahtumien perusteella

^b Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden potilaiden ryhmässä on tietojä potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.

^c Tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja annos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lyhenteet: NMSC = ei-melanoottinen ihosyöpä, TNF = tuumorinekroositekijä, 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) keuhkosityövälle 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 tulehduskipulääkkeitä 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 juveniilia 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 kyseisen 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 reumalääkettä. 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 todennettavissa, 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, säärtien 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, pitkittyntä 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 sydäninfarktin 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 Terveystieteen Duodecim lääketietokanta-verkkosivustolta: 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 tai suoraan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (Fimea), lisätietoja www.fimea.fi.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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.

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.

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 siirytään 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.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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. Ylläpitohoiton 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.

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 oraaliiliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
20 - < 40	4 mg (4 ml oraaliiliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
≥ 40	5 mg (5 ml oraaliiliuosta tai 5 mg kalvopäällysteinen tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa



Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

Vähintään 40 kg painavat potilaat, joita hoidetaan tofasitinibioraaliliuoksella (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 oraalihoitosta tablettihoitoon.

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

Tofasitinibia käytävillä 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.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

Ennen tofasitinibin 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): Tofasitinibia ei saa käyttää.
- Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B):
 - Nivelreuma ja nivelpsoriaasi: Tofasitinibiannosta 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: Tofasitinibiannos 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 (KREATINIINIPIUHDISTUMAN PERUSTEELLA)? Kyllä Ei

OTA HUOMIOON:

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min):
 - Nivelreuma ja nivelpsoriaasi: Tofasitinibiannosta 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: Tofasitinibiannos 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 SUUNNITTELEEKO HÄN RASKAUTTA? Kyllä Ei

OLETHAN NEUVONUT NAISPUOLISIA POTILAITA SIITÄ, ETTÄ Kyllä Ei

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

IMETTÄÄKÖ POTILAS TAI ONKO HÄN AIKEISSA IMETTÄÄ? Kyllä Ei

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

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

KÄYTTÄÄKÖ POTILAS PARHAILLAAN BIOLOGISTA TAI VOIMAKASTA IMMUNOSUPPRESSIIIVISTA LÄÄKEAINETTA?.....

Kyllä Ei

OTA HUOMIOON:

- Tofasinibin käyttöä on vältettävä yhdistelmähoitona biologisten lääkeaineiden, kuten tuumorinekroositekijän (TNF) estäjien, interleukiini-1-R:n (IL-1R) estäjien, IL-6R:n estäjien, CD20-antigeenin monoklonaalisen vasta-aineiden, IL-17:n estäjien, IL-12/IL-23:n estäjien, anti-integriniin, selektiivisten kostimulaation modulaattoreiden ja voimakaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden, kuten atsatiopriinin, siklosporinin, 6-merkaptopuriinin ja takrolimuusin kanssa, johtuen voimistuneen immunosuppression ja lisääntyneen infektioriskin mahdollisuudesta.

Kyllä Ei

ONKO POTILAS YLI 65-VUOTIAS?

JOS KYLLÄ:

Oletko huomioinut tofasitinibin käyttöön yli 65-vuotiailla potilailla liittyvän vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syvän 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
 - potilaille tehtävä suuri leikkaus
 - immobilisaatio
 - sydäninfarkti (edeltävien 3 kuukauden aikana)
 - sydämen vajaatoiminta
 - hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö
 - periytyvä hyytymishäiriö
 - syöpä.
- Muita laskimotromboemolian riskitekijöitä, jotka on myös otettava huomioon:
 - ikä
 - ylipaino (painoindeksi [BMI] \geq 30)
 - diabetes
 - hypertensio
 - tupakointi.
- Tofasinibin 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-dimeeritestitulosta on $\geq 2 \times$ 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, säärtien tai käsi- varsiensa turpoamista, kipua tai arkuutta sääressä tai säären tai käsivarren punoitusta tai värimuutos.

XELJANZ® (tofasiitinibisitraatti)

LÄÄKÄRIN TARKISTUSLISTA HOITOA ALOITETTAESSA

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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

ONKO POTILAALLA AKTIIVISIA INFEKTIOITA, MUKAAN KYLLÄ EI
LUKIEN PAIKALLISIA INFEKTIOITA?

OTA HUOMIOON:

- Tofasiitinibihoitoa ei tulisi aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi, vakavia infektioita, kuten sepsis, tai opportunisti-infektioita.
- Hoitoon liittyviä riskejä ja hyötyjä on arvioitava ennen tofasiitinibihoidon 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 infektioille (esim. parhailaan tai aiemmin sairastettu krooninen keuhkosairaus).

ONKO POTILAS TUTKITTU JA TESTATTU PIILEVÄN TAI KYLLÄ EI
AKTIIVISEN TUBERKULOOSIN VARALTA?

OTA HUOMIOON:

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

ONKO TUBERKULOOSILÄÄKITYSTÄ HARKITTU, ETENKIN JOS EI oleellinen
POTILAALLA ON AIEMMIN TODETTU PIILEVÄ TAI KYLLÄ EI
AKTIIVINEN TUBERKULOOSI?

OTA HUOMIOON:

- Tuberkuloosilääkitystä on harkittava ennen tofasiitinibihoidon 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 tuberkuloosi-infektion riskitekijöitä.
- Tuberkuloosin hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen konsultointia suositellaan päätöksenteon tueksi, kun selvitetään olisiko tuberkuloosihoidon 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 KYLLÄ EI
ON HAVAITTU POTILAILLA, JOTKA SAAVAT TOFASITINIBIHOITOA?

OTA HUOMIOON:

- Vyöruusun (*Herpes zoster*) riski saattaa olla muita suurempi tofasiitinibihoitoa 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

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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

OTA HUOMIOON:

- Tofasitinibin vaikutusta kroonisen virushepatiitin uudelleenaktivoitumiseen ei tiedetä.
- Virushepatiitin seulonta on tehtävä kliinisten ohjeistojen mukaisesti ennen tofasitinibihoidon 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 HOITOON? 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, pyörrytystä 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 DIVERTIKULIITTTIA? 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

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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 g/l ja pediatriassa potilailla alle 100 g/l.

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

OTA HUOMIOON:

- Varovaisuutta on noudatettava, jos tofasitinibihoidon aloittamista harkitaan potilaalle, 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 pediatristen juveniilia idiopaattista polyartriittia ja lasten psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden, rokotukset ajan tasalle voimassa olevien rokotussuositusten 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 rokotussuositusten 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

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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.

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.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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. 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 uusintahoido: 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-vuotiaille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD).



Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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 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 tofasitinibioraaliliuoksella (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.

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on havaittu vakavia laskimotromboembolioita mukaan lukien keuhkoembolioita, joista osa johti potilaan kuolemaan, sekä syviä laskimotukoksia. Eräessä 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 infektoita, 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.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

Tarkista tofasitiinibihoidon aikana seuraavat asiat jokaisella vastaanottokäynnillä:

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

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista on havaittavissa 18 viikon kuluessa tofasitiinibihoidon 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 tofasitiinibihoidon 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 huomionnut tofasitiinibin käyttöön liittyvän vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntyneen riskin ja harkinnut muita hoitovaihtoehtoja ?

OTA HUOMIOON:

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

ONKO POTILAALLE ILMAANTUNUT JOKIN LASKIMOTROMBOEMBOLIAN RISKITEKIJÄ/RISKITEKIJÖITÄ? Kyllä Ei

OTA HUOMIOON:

- Laskimotromboembolian 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.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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

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

ONKO POTILAALLA UUSIA OIREITA, JOTKA SAATTAISIVAT OLLA MERKKEJÄ TAI OIREITA ALKAVASTA INFEKTIOSTA? Kyllä Ei

OTA HUOMIOON:

- Tofasiitinibihoidon 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 tofasiitinibihoito
 - 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: Kyllä Ei

Onko potilaalle sopivia muita hoitovaihtoehtoja käytettävissä?

OTA HUOMIOON:

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

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

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: **Kyllä** **Ei**

 Onko potilaalle sopivia muita hoitovaihtoehtoja käytettävissä?

OTA HUOMIOON:

Tofasiitinibia 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.

ESIINTYKÖ 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. Tofasiitinibihoitoa 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), tofasiitinibiannosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä. Tofasiitinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon tofasiitinibi 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä tofasiitinibiannokseen 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 tofasiitinibihoito.
- Lymfosyytit 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

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

tai keskeytä hoito, kunnes B-Neut $>1,0 \times 10^9/l$. Tofasiitinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg:n depottabletteja kerran vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon tofasiitinibi 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä tofasiitinibiannokseen 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 tofasiitinibihoito.
- 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 ≤ 20 g/l lähtötasosta ja se on ≥ 90 g/l, pidä annos ennallaan.
- Jos hemoglobiiniarvo on laskenut > 20 g/l lähtötasosta tai se on < 80 g/l (tulos varmistettu uusintamäärityksellä), keskeytä tofasiitinibihoito, kunnes hemoglobiiniarvo on palautunut normaaliksi.
- Hemoglobiini on määritettävä lähtötilanteessa, hoidon jatkuttua 4–8 viikkoa ja sen jälkeen 3 kuukauden välein.

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

ONKO MAKSAENTSYYMIARVOJA SEURATTU SÄÄNNÖLISESTI? Kyllä Ei

OTA HUOMIOON:

- Maksaentsyymiarvojen säännöllinen seuranta ja niiden kohoamiseen johtaneiden syiden viipymätön selvitys on suositeltavaa, jotta tunnistetaan mahdollinen lääkkeen aiheuttama maksavaurio.
- Jos epäillään lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota, tofasiitinibihoito 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. 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

Versio: 6.0
Fimean hyväksymispäivämäärä 5.10.2021
PP-XEL-FIN-0661-06102021