

XELJANZ® (tofacitinib)

BROSCHYR FÖR FÖRSKRIVARE

Denna förskrivarbroschyr ska ge vägledning om tofacitinib till förskrivande läkare gällande terapeutiska indikationer, dosering och administrering, överväganden inför administreringen, anvisningar om övervakning av laboratorievärden, varningar och försiktighet, samtal med patienten, rapportering av biverkningar, samt en sammanfattning av riskhanteringsplanen.

Förskrivarbroschyren är avsedd att användas tillsammans med produktresumén som finns tillgänglig elektroniskt via "Läkemedelsfakta" på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se.

XELJANZ® (tofacitinib) Broschyr för förskrivare

Version: 08. Granskat av Läkemedelsverket: 17 mars 2023.

Vägledning om dosering, administrering, övervakning och riskhantering

Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

XELJANZ i kombination med metotrexat (MTX) är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar.

XELJANZ kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller om fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Psoriasisartrit

XELJANZ i kombination med MTX är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit (PsA) hos vuxna patienter när tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar.

Ankyloserande spondylit

Tofacitinib är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit (AS) som haft otillräckligt behandlingssvar vid konventionell behandling.

Ulcerös kolit

XELJANZ är indicerat för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (UC) som har fått otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar, eller varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

XELJANZ är indicerat för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (reumatoid faktorpositiv [RF+] eller reumatoid faktornegativ [RF-] polyartrit och utvidgad oligoartrit) samt juvenil psoriasisartrit (jPsA) hos patienter från 2 års ålder som inte fått tillräckligt behandlingssvar vid tidigare behandling med DMARD.

Tofacitinib kan ges i kombination med metotrexat (MTX) eller som monoterapi vid intolerans mot MTX eller där fortsatt behandling med MTX är olämplig.

Dosering och administreringsätt

RA och PsA

Rekommenderad dos för RA och PsA är 5 mg filmdragerad tablett administrerad oralt två gånger dagligen. Denna dosering ska inte överskridas.

Depotberedning (RA och PsA)

Vid RA och PsA är rekommenderad dos 11 mg depottablett oralt en gång dagligen, vilket inte ska överskridas. Behandling med XELJANZ 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen kan bytas mot behandling med XELJANZ 11 mg depottablett en gång dagligen och vice versa, med början dagen efter den sista dosen av endera tablett. Farmakokinetisk bioekvivalens har påvisats mellan XELJANZ 11 mg depottablett en gång dagligen och XELJANZ 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen.

AS

Rekommenderad dos av tofacitinib är 5 mg filmdragerad tablett administrerad två gånger dagligen.

Rekommenderad dos för 11 mg depottablett är en tablett administrerad en gång dagligen.

UC

Induktionsbehandling för UC (vecka 0 t.o.m. vecka 8, med förlängning till vecka 16 vid behov).

Rekommenderad dos för UC är 10 mg filmdragerad tablett administrerad oralt två gånger dagligen som induktion under 8 veckor. För patienter som inte uppnått tillräckligt behandlingssvar vid vecka 8 kan induktionsdosen på 10 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen förlängas med ytterligare 8 veckor (sammanlagt 16 veckor), efterföljt av 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen som underhållsbehandling. Induktionsbehandlingen med XELJANZ ska avbrytas om patienten inte fått tillräckligt behandlingssvar vid vecka 16.

Underhållsbehandling för ulcerös kolit (efter induktionsperioden).

Rekommenderad dos för underhållsbehandling är tofacitinib 5 mg filmdragerad tablett som ges oralt två gånger dagligen.

Tofacitinib 10 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen som underhållsbehandling rekommenderas inte för patienter med kända riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE), allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) och malignitet, utom i de fall då det inte finns någon lämplig alternativ behandling.

För patienter med ulcerös kolit som inte har en ökad risk för VTE, MACE och malignitet kan tofacitinib 10 mg filmdragerad tablett oralt två gånger dagligen övervägas om patienten upplever en minskning av behandlingssvar vid behandling med tofacitinib 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen och inte svarat på annan alternativ behandling för ulcerös kolit, exempelvis behandling med tumörnekrosfaktorhämmare (TNF-hämmare). Tofacitinib 10 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen för underhållsbehandling ska användas under kortast möjliga tid. Den lägsta effektiva dos som behövs för att upprätthålla behandlingssvar ska användas.

Hos patienter som svarat på behandling med XELJANZ kan kortikosteroider minskas och/eller avbrytas i enlighet med rutiner för standardbehandling.

Återinsättning av behandling vid ulcerös kolit

Om behandlingen avbryts, kan återinsättning av behandling med XELJANZ övervägas. Om behandlingssvar förlorats kan en upprepad induktion med XELJANZ 10 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen övervägas. Perioden med avbruten behandling i kliniska studier uppgick till 1 år. Effekt kan återfås genom 8 veckors behandling med 10 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen.

Polyartikulär JIA och juvenil PsA (patienter som är 2 år och äldre)

Tofacitinib kan ges i kombination med metotrexat (MTX) eller som monoterapi vid intolerans mot MTX eller om fortsatt behandling med MTX är olämplig.

Rekommenderad dos till patienter från 2 års ålder är baserad på viktkategorier enligt tabell 1:

Tabell 1: Tofacitinibdos för patienter med polyartikulär JIA och juvenil PsA från två års ålder.

Kroppsvikt (kg)	Behandlingsschema
10 – < 20	3,2 mg (3,2 ml oral lösning) två gånger dagligen
20 – < 40	4 mg (4 ml oral lösning) två gånger dagligen
≥ 40	5 mg (5 ml oral lösning eller 5 mg filmdragerad tablett) två gånger dagligen

Patienter som väger ≥ 40 kg och som behandlas med tofacitinib 5 ml oral lösning två gånger dagligen kan byta till tofacitinib 5 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen. Patienter som väger mindre än 40 kg kan inte byta från tofacitinib oral lösning.

Behandling av patienter med RA, PsA, AS, UC och JIA med XELJANZ ska inledas och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av respektive tillstånd.

XELJANZ ska undvikas i kombination med biologiska läkemedel och potenta immunhämmande medel på grund av eventuellt ökad immunsuppression och högre infektionsrisk.

XELJANZ-dosen ska halveras till patienter som får potenta hämmare av cytokrom (CYP) P450 3A4 (t.ex. ketokonazol) och till patienter som samtidigt får ett eller flera läkemedel som resulterar i såväl måttlig hämning av CYP3A4 som potent hämning av CYP2C19 (t.ex. flukonazol) på följande sätt:

- XELJANZ-dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen till patienter som får 5 mg två gånger dagligen.
- XELJANZ-dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen till patienter som får 11 mg depottablett en gång dagligen (indicerat vid RA, PsA och AS).
- XELJANZ-dosen ska minskas till 5 mg två gånger dagligen till patienter med UC som får 10 mg två gånger dagligen.

Utsättning av behandling vid AS

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring vid AS observeras inom 16 veckor efter att behandling med tofacitinib har påbörjats. Fortsatt behandling ska noga utvärderas på nytt för en patient som inte visar klinisk förbättring inom denna tidsram.

Att observera gällande administrering

Kontraindikationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i produktresumén.
- Aktiv tuberkulos (TB) eller andra allvarliga infektioner som sepsis eller opportunistiska infektioner
- Gravyt nedsatt leverfunktion
- Graviditet och amning

Användning i särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre. Det finns begränsade data för patienter som är 75 år och äldre.

Med tanke på den ökade risken för allvarliga infektioner, hjärtinfarkt och maligniteter med XELJANZ hos patienter som är 65 år eller äldre bör XELJANZ endast användas hos dessa patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ.

Patienter med nedsatt njurfunktion

- Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller måttligt (kreatininclearance 30-49 ml/min) nedsatt njurfunktion.
- Allvarlig njursvikt (kreatininclearance på < 30 ml/min): Dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen när den indicerade dosen vid normal njurfunktion är 5 mg två gånger dagligen eller 11 mg depottablett en gång dagligen (indicerad vid RA). Dosen bör minskas till 5 mg två gånger dagligen när den indicerade dosen vid normal njurfunktion är 10 mg två gånger dagligen hos patienter med UC. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion bör fortsätta med en reducerad dos även efter hemodialys

Patienter med nedsatt leverfunktion

- Dosjustering krävs inte för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A).
- Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B): Dosen ska minskas till 5 mg en gång dagligen när den indicerade dosen vid normal leverfunktion är 5 mg två gånger dagligen eller 11 mg depottablett en gång dagligen (indicerat vid RA). Dosen bör minskas till 5 mg två gånger dagligen när den indicerade dosen vid normal leverfunktion är 10 mg två gånger dagligen hos patienter med UC.
- XELJANZ bör inte användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Pediatrika patienter

Säkerhet och effekt av XELJANZ hos barn som är yngre än 2 år med pJIA och jPsA har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt av tofacitinib hos barn som är yngre än 18 år med andra indikationer (t.ex. ulcerös kolit) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Tillgängliga data talar för att klinisk förbättring observeras inom 18 veckor efter påbörjad behandling med tofacitinib. Fortsatt behandling bör noggrant omprövas hos en patient som inte uppvisar någon klinisk förbättring inom denna tidsram

Graviditet och amning

- Användning av XELJANZ under graviditet är kontraindicerat.
- Användning av XELJANZ under amning är kontraindicerat.

Fertila kvinnor

- Fertila kvinnor ska rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med XELJANZ och i minst fyra veckor efter den sista dosen

Före administrering av XELJANZ

- Diskutera riskerna med patienterna med hjälp av **Patientkort** och **Checklista för förskrivare vid insättning av XELJANZ** (se bifogad checklista för ytterligare information).

Tofacitinib ska endast ges till följande patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ:

- patienter som är 65 år eller äldre
- patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer (såsom patienter som är eller har varit rökare under lång tid)
- patienter med malignitet-relaterade riskfaktorer (t.ex. nuvarande malignitet eller anamnes på malignitet)

- Med tanke på den ökade risken för allvarliga infektioner, hjärtinfarkt, maligniteter och mortalitet med tofacitinib oavsett orsak hos patienter som är 65 år eller äldre bör tofacitinib endast ges till dessa patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ.

- Använd tofacitinib med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för VTE
- Tofacitinib 10 mg två gånger dagligen för underhållsbehandling rekommenderas inte hos patienter med UC som har kända riskfaktorer för VTE, MACE och malignitet, såvida det inte finns någon annan lämplig behandling.
- Överväg nyttan och riskerna med XELJANZ noga för patienter som löper högre risk att få allvarliga infektioner, såsom patienter:
 - med återkommande infektioner
 - som har exponerats för TB
 - med anamnes på en svår eller opportunistisk infektion
 - som har bott eller rest omkring i områden med endemisk tuberkulos eller endemiska mykoser
 - som har underliggande sjukdomar som kan predisponera för infektion t.ex. diabetes mellitus
- Utred och testa patienten avseende latent eller aktiv TB. Patienter med latent TB ska behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan XELJANZ administreras.
- Alla patienter, särskilt patienter med pJIA och jPsA, ska uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för allmän vaccination. Virusreakivering och fall av herpesvirusreakivering (t.ex. herpes zoster) har rapporterats i kliniska studier av XELJANZ. Risken för herpes zoster verkar vara högre hos japanska och koreanska patienter som behandlas med XELJANZ
- Testning avseende virushepatit ska göras i enlighet med kliniska riktlinjer.
- Bedöm patientens kardiovaskulära riskfaktorer hos patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid samt patienter med en anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer
 - Använd tofacitinib endast om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ
- Bedöm patientens riskfaktorer för malignitet, t.ex. patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid samt andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande malignitet eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp som behandlats med lyckat resultat).
 - Använd tofacitinib endast om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ
- Kontrollera patientens laboratorievärden med lymfocyter, neutrofiler, hemoglobin, lipider och leverenzym. Behandling rekommenderas inte till patienter med:
 - lågt absolut lymfocytantal ($<0,75 \times 10^9$ celler/l).
 - lågt absolut neutrofilantal ($<1,0 \times 10^9$ celler/l för vuxna patienter och $<1,2 \times 10^9$ celler/l för pediatrika patienter)
 - lågt hemoglobin (<90 g/l för vuxna patienter och <100 g/l för pediatrika patienter).

Patienter som behandlas med tofacitinib ska få ett patientkort. Förskrivarna kommer att få ett antal patientkort för utdelning till patienter (via Pfizer i Sverige). Fler exemplar kan laddas ned från webbplatsen för forskrivare (se avsnitt Webbplats för forskrivare av XELJANZ (tofacitinib)).
Patienterna ska rekommenderas att bära detta kort med sig under minst 2 månader efter den sista dosen XELJANZ.

Kontroll av laboratorieparametrar:

Laboratorieparametrar	Rutinmässiga kontroller	Laboratorievärde	Rekommenderade åtgärder
Lymfocyter (ALC)	Vid baslinjen, därefter var 3:e månad	ALC minst $0,75 \times 10^9$ celler/l	Fortsätt med samma dos
		Mellan $0,5$ och $0,75 \times 10^9$ celler/l (bekräftas med upprepad provtagning)	Doseringen ska minskas eller avbrytas. För patienter som får XELJANZ 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen, den viktbaseade motsvarigheten av den orala lösningen två gånger dagligen eller 11 mg depottablett en gång dagligen, ska behandlingen avbrytas. För patienter med UC som får XELJANZ 10 mg två gånger dagligen ska dosen minskas till XELJANZ 5 mg två gånger dagligen. När lymfocytvärdet är högre än $0,75 \times 10^9$ celler/l, återuppta behandlingen på kliniskt lämpligt sätt.
		Under $0,5 \times 10^9$ celler/l (bekräftas med upprepad provtagning)	Behandlingen ska avbrytas.
Neutrofiler (ANC)	Vid baslinjen, efter 4 till 8 veckors behandling, därefter var 3:e månad.	ANC minst $1,0 \times 10^9$ celler/l	Fortsätt med samma dos.
		ANC $0,5 \times 10^9 - 1,0 \times 10^9$ celler/l (bekräftas med upprepad provtagning)	Vid kvarstående låga värden inom detta intervall ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas. För patienter som får XELJANZ 5 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen, den viktbaseade motsvarigheten av den orala lösningen två gånger dagligen eller 11 mg depottablett en gång dagligen, ska behandlingen avbrytas. För patienter med UC som får XELJANZ 10 mg två gånger dagligen ska dosen minskas till XELJANZ 5 mg två gånger dagligen. När B-neutrofiler överstiger $1,0 \times 10^9$ celler/l ska behandlingen återupptas på kliniskt lämpligt sätt.
		ANC under $0,5 \times 10^9$ celler/l (bekräftas med upprepad provtagning)	Behandlingen ska avbrytas.
Hemoglobin	Vid baslinjen, efter 4 till 8 veckors behandling, därefter var 3:e månad.	Minskning med 20 g/l eller mindre och med ett värde på 90,0 g/l eller mer	Fortsätt med samma dos
		Minskning med mer än 20 g/l, eller ett värde som understiger 80,0 g/l (bekräftas med upprepad provtagning)	Avbryt behandlingen tills hemoglobinvärdena har normaliserats.
Lipider	8 veckor efter behandlingsstart	Ej tillämpl.	Behandla i enlighet med kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi.
Leverenzymmer	Rutinmässig övervakning	Ej tillämpl.	Efter behandlingsinsättning rekommenderas rutinmässiga kontroller av leverfunktionen och tidig utredning av orsakerna till förhöjda leverenzymvärden för att man ska kunna upptäcka eventuella fall av läkemedelsorsakad leverskada

Varningar och försiktighet

Vid kombination med andra behandlingar

XELJANZ har inte studerats och ska inte användas till patienter i kombination med biologiska läkemedel som TNF-antagonister, IL-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, CD20 monoklonala antikroppar, IL-17-antagonister, IL-12/IL-23-antagonister, anti-integriner och selektiva co-stimuleringsmodulatorer och potenta immunsuppressiva medel som azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin och takrolimus på grund av eventuellt ökad immunsuppression och högre infektionsrisk.

Det finns en högre förekomst av biverkningar för kombinationen av XELJANZ med metotrexat jämfört med XELJANZ som monoterapi i kliniska prövningar för RA.

Användning till patienter som är 65 år eller äldre

Med tanke på den ökade risken för allvarliga infektioner, hjärtinfarkt, maligniteter och mortalitet med XELJANZ oavsett orsak hos patienter som är 65 år eller äldre bör XELJANZ endast ges till dessa patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ..

Venös tromboembolism (VTE)

Allvarliga VTE-händelser inklusive lungemboli (PE), varav vissa med dödlig utgång, samt djup ventrombos (DVT) har observerats hos patienter som tar XELJANZ. I en randomiserad säkerhetsstudie (ORAL Surveillance (A3921133)) på patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännandet för försäljning, sågs en dosberoende ökad risk för VTE med XELJANZ jämfört med TNF-hämmare. Majoriteten av dessa fall var allvarliga och vissa fall av lungemboli hade dödlig utgång.

XELJANZ ska användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för VTE, oavsett indikation och dosering.

Överväg att testa nivåerna av D-dimer efter cirka 12 månaders behandling för patienter med RA med kända riskfaktorer för VTE. Om D-dimervärdet är $\geq 2 \times$ ULN ska det bekräftas att den kliniska nyttan överväger riskerna innan beslut om fortsatt behandling med tofacitinib fattas.

Riskfaktorer för VTE omfattar:

- tidigare VTE
- patienter som genomgår en större operation
- immobilisering
- hjärtinfarkt (inom de senaste 3 månaderna)
- hjärtsvikt
- användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonersättningsbehandling
- ärftlig koagulationsrubbing
- malignitet.

Ytterligare riskfaktorer för VTE under behandling med Xeljanz såsom ålder, fetma (BMI ≥ 30), diabetes, hypertoni och rökning ska också övervägas. Patienter ska kontrolleras regelbundet under behandling med tofacitinib för att undersöka förändringar av risk för VTE.

För mer information om riskfaktorer för VTE, se riktlinjerna från European Society of Cardiology för diagnostisering och hantering av akut lungembolism: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

XELJANZ 10 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen som underhållsbehandling rekommenderas inte för patienter med UC som har kända riskfaktorer för VTE, utom i de fall då det inte finns någon lämplig alternativ behandling.

Patienter ska informeras om möjliga symtom på VTE och om att de omedelbart ska uppsöka läkare om de upplever dessa symtom. Utvärdera omedelbart patienter med tecken och symtom på VTE och avbryt XELJANZ hos patienter med misstänkt VTE, oavsett dos eller indikation.

Allvarliga infektioner

Allvarliga och ibland infektioner med dödlig utgång orsakade av bakteriella, mykobakteriella, invasiva svamp-, virus- eller andra opportunistiska patogener rapporterats hos patienter som fått tofacitinib.

De vanligaste allvarliga infektionerna som rapporterats med XELJANZ är pneumoni, cellulit, herpes zoster, urinvägsinfektion, divertikulit och blindtarmsinflammation. Bland opportunistiska infektioner har TB och andra mykobakteriella infektioner, kryptokocker, histoplasmos, esofageal candidainfektion, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus, BK-virus och listerios rapporterats vid behandling med XELJANZ. En del patienter uppvisade disseminerad snarare än lokaliserad sjukdom. Patienter behandlades ofta med immunmodulerade medel samtidigt, t.ex. MTX eller kortikosteroider, vilka, liksom reumatoid artrit eller psoriasisartrit, kan predisponera för infektioner. Andra allvarliga infektioner som inte rapporterats vid kliniska studier kan också förekomma (t.ex. koccidioidomykos). Risken för opportunistiska infektioner är högre i asiatiska områden.

Patienterna ska övervakas noga avseende utveckling av tecken och symtom på infektion under och efter behandling med XELJANZ. Behandlingen måste avbrytas om patienten får en allvarlig infektion, en opportunistisk infektion eller sepsis. En patient som under behandling med XELJANZ får en ny infektion ska omgående genomgå fullständiga diagnostiska tester lämpade för patienter med nedsatt immunförsvar, lämplig antimikrobiell behandling ska sättas in och patienten ska övervakas noga.

Försiktighet rekommenderas om XELJANZ sätts in till följande patienter:

- Äldre patienter och patienter med diabetes, med tanke på den generellt högre infektionsincidensen.
- Patienter med anamnes på kronisk lungsjukdom eftersom de lättare kan drabbas av infektioner.
- Patienter med lymfopeni.

Hos patienter som är 65 år eller äldre ska XELJANZ endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ.

Tuberkulos

Risker och nytta med behandlingen ska övervägas innan XELJANZ sätts in till patienter:

- som har exponerats för TB.
- som har bött eller rest omkring i områden med endemisk tuberkulos eller endemiska mykoser.

Patienterna ska undersökas och testas med avseende på latent eller aktiv infektion före, och enligt gällande riktlinjer under, administrering av XELJANZ.

Virusreakivering

Virusreakivering och fall av herpesvirus-reakivering (t.ex. herpes zoster) har rapporterats i kliniska studier av XELJANZ. Förekomsten av herpes zoster hos patienter som behandlas med XELJANZ verkar öka hos:

- Japanska och koreanska patienter.
- Patienter med B-lymfocyter mindre än $1,0 \times 10^9$ celler/l.
- Patienter med långvarig RA som tidigare fått två eller flera biologiska läkemedel.
- Patienter med UC som behandlas med 10 mg filmdragerad tablett två gånger dagligen.

Allvarliga kardiovaskulära händelser (inklusive hjärtinfarkt)

Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) har observerats hos patienter som tar XELJANZ.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad incidens av hjärtinfarkter med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Till patienter 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid och patienter med en anamnes på aterosklerotisk hjärtsjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ.

Patienter ska få råd om hur de känner igen tänkbara symtom på hjärtattack och att de ska söka akutvård omedelbart om de upplever sådana symtom.

Maligniteter och lymfoproliferativ sjukdom

Tofacitinib kan påverka patientens försvar mot maligniteter.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning sågs en ökad incidens av maligniteter, särskilt hudcancer av icke-melanomtyp, lungcancer och lymfom, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Hudcancer av icke-melanomtyp, lungcancer och lymfom hos patienter som behandlas med tofacitinib har också observerats i andra kliniska studier och efter godkännande för försäljning.

Andra maligna sjukdomar har observerats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning, bland annat bröstcancer, melanom, prostatacancer och pankreascancer.

Hos patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller har varit rökare under lång tid och patienter som har andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande malignitet eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp, som behandlats med lyckat resultat) ska tofacitinib endast användas om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ.

Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för patienter med ökad risk för hudcancer.

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom (vissa med dödlig utgång) har rapporterats hos patienter som behandlats med XELJANZ i kliniska prövningar för RA och efter godkännandet för försäljning. Vilken betydelse januskinashämning (JAK-hämning) haft för dessa händelser är dock okänd. Man vet att asiatiska RA-patienter löper högre risk att drabbas av interstitiell lungsjukdom, varför försiktighet ska iakttas vid behandling av dessa patienter.

Gastrointestinal perforation

Fall av gastrointestinal perforation har rapporterats i kliniska prövningar. JAK-hämningens betydelse för dessa händelser är dock okänd.

XELJANZ ska användas med försiktighet till patienter som kan löpa ökad risk för gastrointestinal perforation (t.ex. patienter med divertikulit i anamnesen och patienter som samtidigt tar kortikosteroider och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel). Patienter med nytillkomna symtom från buken ska omgående undersökas för att tidigt upptäcka gastrointestinal perforation.

Vaccination

- Innan XELJANZ sätts in rekommenderas alla patienter, särskilt patienter med pJIA och jPsA, att vaccineras enligt gällande vaccinationsriktlinjer.
- Levande vacciner bör inte ges samtidigt med XELJANZ. Vid beslut om att använda levande vacciner före behandling med XELJANZ ska hänsyn tas till varje patients redan befintliga immunosuppression.
- Profylaktisk zoster vaccination ska övervägas i enlighet med vaccinationsriktlinjer. Särskild hänsyn ska tas till patienter med långvarig reumatoid artrit som tidigare behandlats med två eller fler biologiska DMARD-preparat. Om levande zoster vaccin ges ska det endast administreras till patienter som man vet tidigare haft vattkoppor eller är positiva för varicella zoster-virus (VZV). Om det är tveksamt om patienten haft vattkoppor rekommenderas testning avseende antikroppar mot VZV.
- Vaccination med levande vacciner bör ske minst 2 veckor, men företrädesvis 4 veckor innan XELJANZ sätts in eller i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunmodulerande läkemedel.

FÖR MER INFORMATION OM FÖRSKRIVNING AV XELJANZ, SE PRODUKTRESUMÉN.

Samtal med patienten

Det är viktigt att diskutera riskerna med XELJANZ med patienterna och, i förekommande fall, även med deras vårdare

Ett patientkort har tagits fram för att hjälpa patienterna förstå riskerna med XELJANZ och påminna dem om att söka vård omedelbart om de får något av de tecken eller symtom som räknas upp.

Det är viktigt att läkaren:

- överlämnar ett patientkort till varje patient som ordinerar XELJANZ.
- påminner patienterna om att använda patientkortet.
- diskuterar riskerna med varje patient och försäkras om att patienten förstår de möjliga riskerna med behandlingen.
- uppmanar patienten att bära patientkortet med sig, särskilt när de besöker läkare och/eller söker akutvård.

Påminn patienterna om att söka vård omedelbart om de får något av följande tecken eller symtom:

- Plötslig andfåddhet eller andningssvårighet, bröstsmärta eller smärta i övre delen av ryggen, svullnad av ben eller armar, smärta eller ömhet i benen, eller rodnad eller missfärgning av benet eller armen medan du tar XELJANZ eftersom dessa kan vara tecken på en propp i lunga eller ven.
- Symtom som kan tyda på allergisk reaktion såsom tryck över bröstet, väsande/pipande andning, kraftig yrsel eller ostadighetskänsla, svullnad av läppar, tunga eller svalg, klåda eller hudutslag när de tar tofacitinib eller strax efter att de tagit XELJANZ.
- Symtom på en infektion t.ex. feber, ihållande hosta, viktnedgång eller kraftig trötthet.
- Symtom på herpes zoster, såsom smärtsamma hudutslag eller blåsor.
- Har varit i nära kontakt med en person med TB
- Utvecklar svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg), andnöd, kallsvett, omtöckning eller plötslig yrsel eftersom dessa kan vara ett tecken på hjärtattack.
- Upptäcker några nyttillkomna hudförändringar eller förändringar i befintliga hudfläckar eller prickar.
- Symtom på interstitiell lungsjukdom, såsom andfåddhet.
- Symtom från buken som t.ex. ont i magen/buken, blod i avföringen, eller förändrade avföringsvanor samt feber.
- Guldfärgad hud, illamående eller kräkningar.
- Ska vaccineras. Det finns vissa vacciner som patienterna inte ska få medan de tar XELJANZ.
- Blir gravid eller planerar att bli gravid.

För att beställa fler patientkort, vänligen ring 08-550 520 00 eller besök www.xeljanz-rmp.se. Patientkortet nås också via www.fass.se

Rapportering av biverkningar

Om du uppmärksammar några misstänkta biverkningar i samband med XELJANZ-behandlingen ska du rapportera dessa omgående till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

Riskhanteringsplan (RMP)

Ett riskhanteringsystem, såsom det beskrivs i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP), är en grupp åtgärder och interventioner avseende farmakovigilans som krävs av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för att säkerställa att ett läkemedels nytta överväger dess risker.

Riskhanteringsplanen för XELJANZ har tagits fram:

- för att upptäcka, beskriva, förhindra eller minimera riskerna vid XELJANZ-behandling, samt bedöma effekten av dessa åtgärder och interventioner

Riskkommunikation

För att informera om vissa risker med XELJANZ har Pfizer i samarbete med EMA utarbetat en detaljerad kommunikationsplan för att informera om de risker som beskrivs i produktresumén, bestående av följande:

- Patientkort
- Broschyr för förskrivare.
- Checklista för förskrivare vid insättning av behandling.
- Checklista för förskrivare vid underhållsbehandling.

Två behandlingschecklistor - en för insättning av behandling och en för underhållsbehandling, avsedda att användas av dig före och under XELJANZ-behandlingen. De är tänkta som en påminnelse till dig om de risker som finns med att använda XELJANZ och om de rekommenderade testerna före och under behandlingen med XELJANZ.

Webbplats för förskrivare av XELJANZ (tofacitinib)

Allt utbildningsmaterial, inklusive patientkort och checklistor för insättning av behandling/ underhållsbehandling, finns på www.xeljanz-rmp.se. Besök denna webbplats för mer information. Utbildningsmaterialet nås också via www.fass.se

Pågående riskbedömning

RA

För att kunna fortsätta beskriva riskerna med XELJANZ vid behandling av reumatoid artrit (RA) har Pfizer åtagit sig att studera risker i fyra europeiska RA-register som upprättats, inklusive ett i Storbritannien (BSRBR), ett i Tyskland (RABBIT), ett i Sverige (ARTIS) och ett i Spanien (BIOBADASER).

Syftet med registerstudierna är att samla in longitudinella säkerhetsdata från klinisk praxis vid användning av XELJANZ till patienter med reumatoid artrit.

Läkare i dessa länder kan få mer information om dessa register med följande kontaktinformation:

- BSRBR:
<https://bsrbr.org/>
- RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie:
<https://biologika-register.de>
- ARTIS
<https://srq.nu/en/artis-health-professional>
- BIOBADASER:
<https://srq.nu/en/artis-health-professional>

UC

I syfte att fortsätta att karaktärisera risker för XELJANZ vid behandling av ulcerös kolit har Pfizer åtagit sig att studera risker i en prospektiv, icke-interventionell, komparativ säkerhetsstudie med europeiska register som omfattar ulcerös kolit, inklusive ett i Sverige (Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease, SWIBREG) och ett för hela Europa (United Registries for Clinical Assessment and Research [UR-CARE]).

Syftet med dessa aktiva övervakningsstudier är att ytterligare förstå och karaktärisera säkerhetsprofilen för XELJANZ inom klinisk praxis hos patienter med ulcerös kolit. Detta kommer att omfatta en delanalys av säkerhetsprofilen hos patienter som får underhållsbehandling med XELJANZ 10 mg två gånger dagligen.

Läkare i dessa länder kan få mer information om dessa register med följande kontaktinformation:

- SWIBREG
<http://www.swibreg.se/>
- UR-CARE
<https://www.ecco-ibd.eu/science/ur-care.html>

JIA

Med syfte att fortsätta att karaktärisera risker för XELJANZ vid behandling av JIA har Pfizer åtagit sig att studera risker i fyra europeiska register som upprättats, inklusive två i Tyskland (German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry, BiKeR, och Juvenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation, JuMBO registry), ett i Sverige (landsomfattande sjukvårdsregister i Sverige) och ett i Storbritannien (The UK JIA Biologics Register).

Syftet med registerstudierna är att samla in ytterligare longitudinella säkerhetsdata från klinisk praxis vid användning av XELJANZ till patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och juvenil psoriasisartrit.

Läkare i dessa länder kan få mer information om dessa register med följande kontaktinformation:

- BiKeR
www.biker-register.de
- UK JIA Biologics Register
<https://sites.manchester.ac.uk/bcrdbspar/>
- Svenska Barnreumaregistret
<https://barnreumaregistret.se>

För ytterligare information, kontakta Pfizer Medicinsk Information på

Tel: 08-550 520 00, e-post: eumedinfo@pfizer.com