

XELJANZ LÄÄKKEENMÄÄRÄÄJÄN OPAS

Opas annostukseen, annosteluun,
hoidon seurantaan ja
haittavaikutusten hallintaan

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

Nivelreuma

XELJANZ yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle tai jotka eivät siedä niitä.

XELJANZ voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista.

Nivelpsoriaasi

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

Selkärankareuma

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

Haavainen paksusuolitulehdus

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

Juveniili idiopaattinen artriitti (JIA)

XELJANZ 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).

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

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 depot-tabletti 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 depot-tablettihoitoon 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.

Selkärankareuma

Suositusannos on 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Suositusannos 11 mg depottabletille on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Haavainen paksusuolitulehdus

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

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

Ylläpitohoito haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon (induktiojakson jälkeen)

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

Annostusta 10 mg:n kalvopäällysteinen tofasitinibitabletti kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboembolian, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) ja syövän tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Jos haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei ole suurentunutta laskimotromboemolian, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syövän riskiä, voidaan harkita 10 mg:n tofasitinibiannosta suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, jos potilaan vaste 5 mg:n tofasitinibiannokseen kaksi kertaa vuorokaudessa heikenee ja jos haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytettyihin muihin hoitovaihtoehtoihin, kuten hoitoon tuumorinekroositekijän estäjillä (TNF:n estäjillä), ei ole saatu vastetta. Ylläpito-hoidon 10 mg:n kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla kaksi kertaa vuorokaudessa on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Vasteen ylläpitämiseen on käytettävä pienintä tarvittavaa tehokasta annosta.

Jos potilas on saanut vasteen XELJANZ-hoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan hoitokäytännön mukaisesti pienentää tai kortikosteroidihoito lopettaa.

Haavaisen paksusuolitulehduksen uusintahoito

Jos XELJANZ-hoito on keskeytetty, hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita. Jos vaste on hävinnyt, voidaan harkita palaamista XELJANZ-annoksen 10 mg 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) ja lasten psoriaasiartriitti (vähintään 2-vuotiaat potilaat)

Tofasitinibi voidaan antaa yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa tai monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoido 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 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

Annostelu ja antotapa:

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

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

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

Hoidon lopettaminen selkärankareumassa

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

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.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

XELJANZ-valmisteen käyttöön 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille liittyy vakavien infektioiden, sydäninfarktin, syöpien ja kuolleisuuden (kaikki syyt) lisääntynyt riski. Näin ollen XELJANZ-valmistetta tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta

- Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (kreatiiniipuhdistuma 50–80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiiniipuhdistuma 30–49 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiiniipuhdistuma < 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 depottabletti kerran vuorokaudessa (nivelreuma, nivelpsoriaasi ja selkärankareuma). Annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joilla on haavainen paksusuolitulehdus ja 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 vajaatoiminta

- Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A).
- Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B): Annos on pienennettävä 5 mg:aa kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 11 mg depottabletti kerran vuorokaudessa (nivelreuma, nivelpsoriaasi ja selkärankareuma). Annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joilla on haavainen paksusuolitulehdus ja joiden maksan toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Annosteluun liittyviä näkökohtia:

- XELJANZ-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaa-toiminta (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 varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

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

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

Raskaus ja imetys

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

- Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää XELJANZ-hoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa viimeisen annoksen jälkeen.

Ennen XELJANZ-valmisteen antoa

- Keskustele potilaan kanssa riskeistä käyttäen apuna **potilaskorttia** ja **hoidon aloitukseen tarkoitettua tarkistuslistaa** (ks. lisätietoja tarkistuslistasta).

Tofasitinibia tulee käyttää seuraaville potilasryhmille vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä:

- 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille
- potilaille, joilla on aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai joilla on muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esimerkiksi pitkään tupakoineille tai aiemmin pitkään tupakoineille)
- potilaille, joilla on syöpään liittyviä riskitekijöitä (esim. aktiivinen syöpä tai aiemmin sairastettu syöpä).

Annosteluun liittyviä näkökohtia:

- Tofasitinibin käyttöön 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille liittyy vakavien infektioiden, sydäninfarktin, syövän ja kuolleisuuden (kaikki syyt) lisääntynyt riski. Näin ollen tofasitinibia tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.
- Noudata varovaisuutta käyttäessäsi XELJANZ-hoitoa potilaille, joilla on laskimotromboemolian tunnettuja riskitekijöitä.
- Annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboemolian, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syövän tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.
- 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 infektiolle (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 sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijät 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, pitkään tupakoineilla tai aiemmin pitkään tupakoineilla sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai joilla on muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä.
 - Käytä tofasitinibihoidoa vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Annosteluun liittyviä näkökohtia:

- Arvioi potilaan syövän riskitekijät 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, pitkään tupakoineilla tai aiemmin pitkään 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 soveltuvia 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 pediatriassa potilailla alle $1,2 \times 10^9/l$
 - hemoglobiiniarvo on matala: aikuisilla $< 90 \text{ g/l}$ ja pediatriassa 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 "Potilaan neuvonta"). **Potilaita on neuvottava pitämään kortti mukanaan vähintään 2 kuukauden ajan viimeisen XELJANZ-annoksen ottamisen jälkeen.**

XELJANZ[®]
POTILASKORTTI
(tofasitinibi)

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 $0,5-1,0 \times 10^9/l$ (varmistettu uusintamäärityksellä)	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 $< 0,5 \times 10^9/l$ (varmistettu uusintamäärityksellä)	Hoito on lopetettava.

Taulukko jatkuu seuraavalla sivulla

Laboratorioarvojen seuranta:

Laboratorio- tutkimus	Säännöllinen seuranta	Laboratorioarvo	Suosittelut toimenpiteet
Hemoglobiini	Lähtötilanteessa, hoidon jatkuttua 4–8 viikkoa ja sen jälkeen 3 kuukauden välein	Laskenut ≤ 20 g/l lähtötasosta ja pitoisuus ≥ 90 g/l	Annos pidetään ennallaan.
		Laskenut > 20 g/l lähtötasosta tai pitoisuus < 80 g/l (varmistettu uusintamäärityksellä)	Hoito on keskeytettävä, kunnes hemoglobiiniarvo on korjautunut normaaliksi.
Lipidit	8 viikon kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta	NA	Potilasta hoidetaan hyperlipidemian hoitoa koskevien kliinisten suositusten mukaisesti.
Maksa- entsyymit	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:

Muita kuin merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumiin ja syöpään liittyviä laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat:

- aiempi laskimotromboembolia
- potilaalle tehtävä suuri leikkaus
- immobilisaatio
- hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö
- periytyvä hyytymishäiriö.

Potilaat on tutkittava säännöllisesti uudelleen tofasitinibihoidon 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>.

XELJANZ-hoitoa annoksella 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita soveltuvia 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.

Vakavat infektiot

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

Yleisimpiä XELJANZ-hoidon yhteydessä raportoituja vakavia infektioita 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

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

tautimuoto on ollut pikemminkin disseminoitunut kuin paikallinen. Potilaat käyttivät usein samanaikaisesti immunitettia muuntavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia tai kortikosteroideja, jotka voivat nivelreuman ja nivelpsoriaasin lisäksi altistaa heitä infektioille. Muita vakavia infektioita, 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 infektioille.
- potilaille, joilla on lymfopenia.

XELJANZ-hoitoa 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille on harkittava vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

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.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

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

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

Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (mukaan lukien sydäninfarkti)

XELJANZ-valmistetta käyttävillä potilailla on todettu merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia (MACE).

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

65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, pitkään tupakoineilla tai aiemmin pitkään tupakoineilla sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä, tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Potilaita tulee neuvoa kuinka tunnistaa mahdolliset sydäninfarktin oireet ja hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos oireita ilmenee.

Syöpä ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

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 sydän- ja verisuonitapahtumien lisäriskitekijä. Tässä tutkimuksessa syöpien, erityisesti ei-melanoottisen ihosyövän, keuhkosyövän ja lymfoomien määrän todettiin lisääntyneen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF-estäjiä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

Ei-melanoottista ihosyöpää, keuhkosyöpää 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.

65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, pitkään tupakoineilla tai aiemmin pitkään tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita syövän riskitekijöitä (esim. nykyinen syöpä tai aiempi syöpä, lukuun ottamatta onnistuneesti hoidettua ei-melanoottista ihosyöpää), tofasitinibihoitoa voidaan käyttää vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

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 immuuniteettia muuntavia lääkevalmisteita koskevien rokotusohjeiden mukaisesti.

KATSO LISÄTIETOJA XELJANZ-VALMISTEEN MÄÄRÄÄMISESTÄ
VALMISTEYHTEENVEDOSTA

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 pyörrytystä, huulten, kielen tai nielun turpoamista, kutinaa tai ihottumaa.
- Jos potilaalla ilmenee infektion oireita, kuten kuumetta, pitkittynyttä yskää, painon laskua tai voimakasta väsymystä.
- Jos potilaalla ilmenee vyöruusun oireita, kuten kivuliasta ihottumaa tai rakkuloita.
- Jos potilas on ollut läheisissä tekemisissä tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa.
- Jos potilaalla ilmenee sydäninfarktin merkkejä ja oireita, kuten voimakasta rintakipua tai puristavaa tunnetta (joka voi levitä käsivarsiin, leukaan, kaulaan tai selkään), hengenahdistusta, kylmänhikeä, pyörrytystä tai äkillistä huimausta.

Potilaan neuvonta:

- Jos potilas huomaa mitään ihomuutoksia 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 Terveystietojärjestelmän Duodecim lääketietokanta -verkkosivustolta:
<https://www.terveysportti.fi/apps/laake/>

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):

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

Potilas: _____ Päivämäärä: _____

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

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 keuhkosityövän ja lymfooman, ilmaantuvuus oli suurempi.

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

Tofasitinibihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia infektioita, laskimotromboembolioita (syvät laskimotukokset ja keuhkoemboliat), sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä (pois lukien sydäninfarkti), sydäninfarkteja, vyöruusua (*Herpes zoster*), kuolleisuutta (kaikki syyt), tuberkuloosia ja muita opportunisti-infektioita, syöpää (mukaan lukien lymfoomat ja keuhkosityöpä), maha-suolikanavan perforaatiota, interstitiaalista keuhkosairautta ja poikkeavia laboratorioarvoja.

Tofasitinibia tulee käyttää seuraaville potilasryhmille vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä:

- 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille
- potilaille, joilla on aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai joilla on muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esimerkiksi pitkään tupakoineet tai aiemmin pitkään tupakoineet)
- potilaille, joilla on syöpiin liittyviä riskitekijöitä (esim. aktiivinen syöpä tai aiemmin sairastettu syöpä).

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 tofasitinibihoidon aloittamista.

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.
- Keskivaikkea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B):
 - Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja selkärankareuma: 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 (kreatiniinipuhdistuman perusteella)?

Kyllä ☐ Ei ☐

Ota huomioon:

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min):
 - Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja selkärankareuma: 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 suunnittelee 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 raskauden-
ehkäisyä tofasitinibihoidon aikana ja vähintään 4 viikkoa hoidon
päättymisen jälkeen.

Kyllä ☐ Ei ☐

Imettääkö potilas tai onko hän aikeissa imettää?

Kyllä ☐ Ei ☐

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

Kyllä ☐ Ei ☐

**Käyttääkö potilas parhaillaan biologista tai voimakasta immuno-
suppressiivista lääkeainetta? Siinä tapauksessa tofasitinibin käyttöä
tulee välttää.**

Kyllä ☐ Ei ☐

Ota huomioon:

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

Onko potilas 65-vuotias tai sitä vanhempi?

Kyllä
☐

Ei
☐

Jos kyllä:

Oletko huomionut tofasitinibin käyttöön 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla liittyvän vakavien infektioiden, sydäninfarktin, syövän ja kuolleisuuden (kaikki syyt) lisääntyneen riskin ja harkinnut muita hoitovaihtoehtoja?

Kyllä
☐

Ei
☐

Ota huomioon:

- 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Onko potilas 65-vuotias tai sitä vanhempi, pitkään tupakoinut tai aiemmin pitkään tupakoinut tai onko potilaalla aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä?

Kyllä
☐

Ei
☐

Jos kyllä:

Onko muita potilaalle soveltuvia hoitovaihtoehtoja käytettävissä?

Kyllä
☐

Ei
☐

Ota huomioon:

- Ottaen huomioon merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntyneen riskin (mukaan lukien sydäninfarkti) tofasitinibia tulee käyttää näille potilasryhmille vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Oletko keskustellut potilaan kanssa siitä, kuinka tunnistaa mahdolliset sydäninfarktin oireet ja että potilaan tulee hakeutua välittömästi hoitoon, jos oireita ilmenee?

Kyllä
☐

Ei
☐

Ota huomioon:

- Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan hoitoon, jos heillä ilmenee äkillistä voimakasta rintakipua tai puristavaa tunnetta (joka voi levitä käsivarsiin, leukaan, kaulaan tai selkään), hengenahdistusta, kylmänhikeä, pyörrytystä tai äkillistä huimausta.

Onko potilas 65-vuotias tai sitä vanhempi, pitkään tupakoinut tai aiemmin pitkään tupakoinut tai onko potilaalla muita syöpään liittyviä riskitekijöitä (esim. aktiivinen tai aiemmin sairastettu syöpä, muu kuin onnistuneesti hoidettu ei-melanoottinen ihosyöpä)?

Kyllä ☐ Ei ☐

Jos kyllä:

Onko muita potilaalle soveltuvia hoitovaihtoehtoja käytettävissä?

Kyllä ☐ Ei ☐

Ota huomioon:

- Ottaen huomioon syövän lisääntyneen riskin tofasitinibia tulee käyttää vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Onko potilaalla jokin laskimotromboembolian riskitekijä/riskitekijöitä?

Kyllä ☐ Ei ☐

Ota huomioon:

- Tofasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä.
- Katso lisätietoja laskimotromboembolian riskitekijöistä Lääkkeenmääräjän oppaasta.

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 tofasitinibihoidon 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, säärtä tai käsivarsien turpoamista, kipua tai arkuutta sääressä tai säären tai käsivarren punoitusta tai värimuutos.

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

Onko potilaalla aktiivisia infektioita, mukaan lukien paikallisia infektioita?

Kyllä
☐

Ei
☐

Ota huomioon:

- Tofasitinibihoitoa ei tulisi aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi, vakavia infektioita, kuten sepsis, tai opportunisti-infektioita.
- Hoitoon liittyviä riskejä ja hyötyjä on arvioitava ennen tofasitinibihoidon 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. parhaillaan tai aiemmin sairastettu krooninen keuhkosairaus).

Onko potilas tutkittu ja testattu aiemmin todetun piilevän tai aktiivisen tuberkuloosin toteamiseksi?

Kyllä
☐

Ei
☐

Ota huomioon:

- Potilaat on tutkittava ja testattava piilevän tai aktiivisen tuberkuloosin toteamiseksi ennen tofasitinibihoidon aloittamista sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti hoidon aikana.
- Piilevää tuberkuloosia sairastavat potilaat on hoidettava tavanomaisella mykobakteerilääkityksellä ennen tofasitinibihoidon aloittamista.
- Tuberkuloosilääkitystä on harkittava piilevää tai aktiivista tuberkuloosia sairastaville potilaille soveltuvien ohjeiden mukaisesti.

Oletko kertonut potilaalle, että virusten uudelleenaktivoitumista on havaittu potilailla, jotka saavat tofasitinibihoitoa?

Kyllä
☐

Ei
☐

Ota huomioon:

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

Onko potilas aiemmin sairastanut divertikuliittia?

Kyllä
☐

Ei
☐

Ota huomioon:

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

Onko potilaan alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT) tai asparaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) koholla?

Kyllä
☐

Ei
☐

Ota huomioon:

- Varovaisuutta on noudatettava, jos tofasitinibihoidon aloittamista harkitaan potilaille, joilla ALAT- tai ASAT-arvo on kohonnut.
- Hoidon aloittamisen jälkeen suositellaan seuraamaan maksa-arvoja säännöllisesti sekä tutkimaan kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien mahdollinen syy, jotta mahdollinen lääkkeestä aiheutuva maksavaurio tunnistetaan.

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.

- Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävä rokote on annettava vähintään 2 viikkoa, mutta mieluiten 4 viikkoa, ennen kuin hoito tofasitinibilla aloitetaan tai voimassa olevien immuuniteettia 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

☐

Potilas: _____ **Päivämäärä:** _____

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 infektioita, sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä (sydäninfarkti pois lukien), sydäninfarkteja, vyöruusua (*Herpes zoster*), tuberkuloosia ja muita opportunisti-infektioita, syöpää (mukaan lukien lymfooma ja keuhkosyöpä), kuolleisuutta (kaikki syyt), maha-suolikanavan perforaatiota, interstitiaalista keuhkosairautta ja poikkeavia laboratorioarvoja.

Tofasitinibia tulee käyttää seuraaville potilasryhmille vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä:

- 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille
- potilaille, joilla on aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai joilla on muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esimerkiksi pitkään tupakoinut tai aiemmin pitkään tupakoinut)
- potilaille, joilla on syöpään liittyviä riskitekijöitä (esim. aktiivinen syöpä tai aiemmin sairastettu syöpä).

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

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

Tarkista tofasitinibihoidon aikana seuraavat asiat jokaisella vastaanottokäynnillä:

Oletko ottanut huomioon seuraavat tiedot, jos juveniilia idiopaattista polyartriittia sairastavalla pediatrisella 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 tofasitinibihoidon aloittamisesta. Hoidon jatkamista on harkittava perusteellisesti, jos potilaalla ei havaita kliinistä paranemista tämän ajan kuluessa.

Onko potilas raskaana tai suunnittelee hän raskautta?

Kyllä
☐Ei
☐

Ota huomioon:

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

Imettääkö potilas tai onko hän aikeissa imettää?

Kyllä
☐Ei
☐

Ota huomioon:

- Tofasitinibin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

Onko potilas 65-vuotias tai sitä vanhempi?Kyllä
☐Ei
☐**Jos kyllä:**

Oletko huomionnut tofasitinibin käyttöön liittyvän vakavien infektioiden, sydäninfarktin, syövän ja kuolleisuuden (kaikki syyt) lisääntyneen riskin ja harkinnut muita hoitovaihtoehtoja?

Kyllä
☐Ei
☐**Ota huomioon:**

- 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Onko potilas 65-vuotias tai sitä vanhempi, pitkään tupakoinut tai aiemmin pitkään tupakoinut tai onko potilaalla aiemmin ollut ateroskleroottinen valtimotauti tai muita sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä?Kyllä
☐Ei
☐**Jos kyllä:****Onko muita potilaalle soveltuvia hoitovaihtoehtoja käytettävissä?**Kyllä
☐Ei
☐**Ota huomioon:**

- Ottaen huomioon merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien lisääntyneen riskin (mukaan lukien sydäninfarkti) tofasitinibia tulee käyttää näille potilasryhmille vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Onko potilas 65-vuotias tai sitä vanhempi, pitkään tupakoinut tai aiemmin pitkään tupakoinut tai onko potilaalla muita syöpään liittyviä riskitekijöitä (esim. aktiivinen tai aiemmin sairastettu syöpä, muu kuin onnistuneesti hoidettu ei-melanoottinen ihosyöpä)?Kyllä
☐Ei
☐**Jos kyllä:****Onko muita potilaalle soveltuvia hoitovaihtoehtoja käytettävissä?**Kyllä
☐Ei
☐**Ota huomioon:**

- Ottaen huomioon syövän lisääntyneen riskin tofasitinibia tulee käyttää vain, jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Onko potilaalle ilmaantunut jokin laskimotromboemboolian riskitekijä/riskitekijöitä?

Kyllä
☐Ei
☐

Ota huomioon:

- Tofasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboemboolian tunnettuja riskitekijöitä.
- Katso lisätietoja laskimotromboemboolian riskitekijöistä Lääkkeenmääräjän oppaasta.

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

Oletko testannut D-dimeeripitoisuuksia nivelreumapotilailla, joilla on tunnettuja laskimotromboemboolian riskitekijöitä, noin 12 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja onko D-dimeeritestin tulos $\geq 2 \times$ ULN?

Kyllä
☐Ei
☐

Jos kyllä:

Yllättävätkö kliiniset hyödyt tofasitinibihoidon jatkamiseen liittyvät riskit?

Kyllä
☐Ei
☐

Jos haavaista paksusuolitulehdusta sairastavan potilaan vaste tofasitinibi-annokselle 5 mg kahdesti vuorokaudessa heikkenee, oletko ottanut huomion seuraavat asiat:

Kyllä
☐Ei
☐

- Haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla ei ole laskimotromboemboolian, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syöpien riskitekijöitä, 10 mg:n tofasitinibi-annosta kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta voidaan harkita, jos potilas ei ole saanut vastetta muihin hoitovaihtoehtoihin, kuten hoitoon tuumorinekroositekijän estäjillä (TNF:n estäjillä).
- 10 mg:n tofasitinibiannosta kaksi kertaa vuorokaudessa ylläpitohoitoon ei suositella haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on tunnettuja laskimotromboemboolian, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien ja syöpien riskitekijöitä, paitsi jos muita soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Onko potilaalla uusia oireita, jotka saattaisivat olla merkkejä tai oireita alkavasta infektiosta?

Kyllä
☐Ei
☐

Ota huomioon:

- Tofasitinibihoidon 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 tofasitinibihoito
 - Käynnistä viipymättä kattavat immuunipuutteiselle potilaalle soveltuvat diagnostiset kokeet
 - Aloita hoito asianmukaisella mikrobilääkkeellä
 - Seuraa potilaan tilaa ja neutrofiilien määrää tarkoin.

Onko potilaalla uusia vatsaoireita tai -löydöksiä?

Kyllä
☐Ei
☐

Ota huomioon:

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

Esiintyykö potilaalla uusia interstitiaalisen keuhkosairauden merkkejä tai oireita tai jo aiemmin esiintyneiden merkkien tai oireiden pahenemista?

Kyllä
☐Ei
☐

Ota huomioon:

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

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 tofasitinibihoito, kunnes hemoglobiiniarvo on palautunut normaaliksi.
- Hemoglobiini on määritettävä lähtötilanteessa, hoidon jatkuttua 4–8 viikkoa ja sen jälkeen 3 kuukauden välein.

Onko maksaentsyymiarvoja seurattu säännöllisesti?

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, tofasitinibihoito on keskeytettävä, kunnes maksavaurion mahdollisuus on suljettu pois.

[illegible]

[illegible]

Kaikki riskinhallintamateriaali, myös potilaskortti ja tarkistuslistat, on saatavilla Terveysportin Duodecim lääketietokanta -verkkosivustolla (kohdassa Riskinhallinta) osoitteessa: <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/>.

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