

XELJANZ® (tofacitinib)

▼ **XELJANZ**

INFORMASJONSBROSJYRE TIL FORSKRIVER

En veiledning til dosering, administrering, overvåking og risikohåndtering



▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se side 3.

Versjon 2 - august 2018

Innhold:

Opplæringsmateriell.....	3
Indikasjoner.....	3
Dosering og administrasjonsmåte.....	4
Overvåking av laboratorieparametre.....	6
Advarsler og forsiktighetsregler.....	7
Spesielle pasientpopulasjoner.....	10
Pasientveiledning.....	11

Hensikten med denne brosjyren er å gi råd om tofacitinib til forskrivende leger vedrørende indikasjon, dosering og administrering, inkludert forholdsregler ved administrering, veiledning om overvåking av laboratorieverdier, advarsler og forsiktighetsregler, pasientveiledning, samt rapportering av bivirkninger.

Opplæringsmateriell (kommunikasjon om risiko)

For å kommunisere og minimere visse sikkerhetsaspekter med XELJANZ, har Pfizer i samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk utarbeidet opplæringsmateriell som et supplement til XELJANZ preparatomtale og pakningsvedlegg. Materiellet inkluderer følgende elementer:

- Pasientkort
- Informasjonsbrosjyre til forskriver
- Sjekkliste til forskriver ved behandlingsstart
- Sjekkliste til forskriver ved oppfølgingsbesøk

Indikasjoner

Revmatoid artritt (RA)

XELJANZ i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. XELJANZ kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig.

Psoriasisartritt (PsA)

XELJANZ i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD).

Ulcerøs kolitt

XELJANZ er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dosering for RA og PsA er 5 mg gitt oralt to ganger daglig.

Den anbefalte dosen ved ulcerøs kolitt er 10 mg gitt oralt to ganger daglig i 8 uker for induksjon og 5 mg gitt to ganger daglig for vedlikehold. For pasienter som ikke oppnår adekvat terapeutisk nytte ved uke 8 kan induksjonsdosen på 10 mg to ganger daglig forlenges i ytterligere 8 uker (16 uker totalt), etterfulgt av 5 mg to ganger daglig for vedlikehold. Induksjonsbehandling med XELJANZ må avbrytes hos pasienter hvor det ikke er bevis på terapeutisk nytte innen uke 16.

For noen pasienter, f.eks. de som tidligere har hatt behandlingssvikt med tumornekrosefaktor (TNF)-antagonist, bør det vurderes å fortsette å gi 10 mg to ganger daglig for å opprettholde terapeutisk nytte.

Pasienter som opplever en nedsatt respons på XELJANZ 5 mg to ganger daglig som vedlikeholdsbehandling, kan ha nytte av å øke til 10 mg gitt to ganger daglig. Hos pasienter som har respondert på behandling med XELJANZ, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Hvis behandlingen avbrytes kan det vurderes å starte ny behandling med XELJANZ. Hvis det har vært nedsatt respons kan reinduksjon med XELJANZ 10 mg to ganger daglig vurderes. Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier ble forlenget opptil 1 år. Effekten kan komme tilbake i løpet av 8 uker ved behandling med 10 mg to ganger daglig.

Behandling av pasienter med revmatoid artritt, psoriasisartritt og ulcerøs kolitt bør initieres og overvåkes av spesialist som har erfaring med diagnostisering og behandling av de respektive sykdommene.

Bruk av XELJANZ sammen med biologiske legemidler og potente immunsuppressiva bør unngås pga. en mulig risiko for økt immunsuppresjon og økt infeksjonsfare.

Dosen av XELJANZ bør halveres hos pasienter som samtidig bruker potente hemmere av cytokrom (CYP) P450 3A4 (f.eks. ketokonazol) og hos pasienter som samtidig bruker ett eller flere legemidler som gir moderat hemming av CYP3A4 samt kraftig hemming av CYP2C19 (f.eks. fluconazol), som følger:

- Dosereduksjon til 5 mg én gang daglig hos pasienter som får 5 mg to ganger daglig.
- Dosereduksjon til 5 mg to ganger daglig hos pasienter med ulcerøs kolitt som får 10 mg to ganger daglig.

Melding av mistenkte bivirkninger

Helsepersonell oppfordres til å rapportere eventuelle mistenkte bivirkninger til sitt regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS): www.relis.no/meldeskjema eller til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

Følgende må tas i betraktning før administrering

Kontraindikasjoner

- XELJANZ skal ikke gis til pasienter som:
 - er overfølsomme overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i preparatomtalen (SPC-en).
 - har aktiv tuberkulose (TB) eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis eller opportunistiske infeksjoner
 - har alvorlig nedsatt leverfunksjon
 - er gravide eller ammer

Før administrering av XELJANZ

- Bruk **pasientkortet** og **sjekklisten til bruk ved behandlingsstart** for å diskutere risikoene med pasienten (se sjekklisten for detaljer).
- Risiko og nytte av behandling med XELJANZ bør vurderes nøye hos pasienter som har høy risiko for å utvikle alvorlige infeksjoner, samt hos pasienter:
 - med gjentatte infeksjoner
 - som har vært eksponert for TB
 - som tidligere har hatt en alvorlig eller opportunistisk infeksjon
 - som har bodd i eller reist i områder med endemisk TB eller endemiske mykoser
 - med underliggende sykdommer som kan predisponere for infeksjoner, f. eks. diabetes mellitus
- Pasienter bør vurderes og testes for latent eller aktiv TB-infeksjon. Pasienter med latent TB bør behandles med standard antimykobakteriell behandling før bruk av XELJANZ.
- Alle pasienter bør ta alle vaksiner som er anbefalt i gjeldende vaksinasjonsprogram. Virusreakivering og tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster) er observert i kliniske studier med XELJANZ. Risiko for herpes zoster ser ut til å være høyere hos japanske og koreanske pasienter som blir behandlet med XELJANZ, samt hos pasienter som har hatt RA lenge og som tidligere har brukt to eller flere biologiske DMARD-er.
- Screening for virushepatitt bør utføres i samsvar med kliniske retningslinjer.
- Risiko og nytte av behandling med XELJANZ bør vurderes før initiering av behandling hos pasienter med aktiv eller tidligere malignitet, med mindre det er en vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft (non-melanoma skin cancer; NMSC), eller hvis man vurderer å fortsette behandling med XELJANZ hos pasienter som utvikler en malignitet.
- Pasientens laboratorieparametre, inkludert lymfocytter, nøytrofile, hemoglobin, lipider og leverenzymmer, bør kontrolleres. Det er ikke anbefalt å starte behandling hos pasienter med:
 - Lav lymfocytverdi: $< 0,75 \times 10^9$ celler/l (< 750 celler/mm³)
 - Lavt absolutt nøytrofilitall: $< 1,0 \times 10^9$ celler/l (< 1000 celler/mm³)
 - Lav hemoglobinverdi: < 9 g/dl

Overvåking av laboratorieparametre:

Laboratorieparametre	Rutine-monitorering	Laboratorieverdi	Anbefaling
Lymfocytter (ALC)	Ved baseline, deretter hver 3. måned	Høyere enn eller lik $0,75 \times 10^9$ celler/l (750 celler/mm^3)	Dosen bør opprettholdes
		Mellom $0,5$ og $0,75 \times 10^9$ celler/l (mellom 500 og 750 celler/mm^3) (bekreftet ved gjentatt testing)	Midlertidig dosereduksjon eller seponering anbefales inntil lymfocytverdiene er høyere enn $0,75 \times 10^9$ celler/l (750 celler/mm^3) For pasienter som får XELJANZ 5 mg to ganger daglig bør dosering seponeres. For pasienter med ulcerøs kolitt som får XELJANZ 10 mg to ganger daglig bør doseringen reduseres til XELJANZ 5 mg to ganger daglig. Når ALC er høyere enn $0,75 \times 10^9$ celler/l (750 celler/mm^3) gjenoptas behandling på en klinisk hensiktsmessig måte.
		Lavere enn $0,5 \times 10^9$ celler/l (500 celler/mm^3) (bekreftet ved gjentatt testing innen 7 dager)	Behandlingen bør avsluttes
Nøytrofile (ANC)	Ved baseline, etter 4 - 8 ukers behandling, og deretter hver 3. måned	ANC høyere enn $1,0 \times 10^9$ celler/l (1000 celler/mm^3)	Dosen bør opprettholdes
		ANC $0,5 - 1,0 \times 10^9$ celler/l ($500 - 1000 \text{ celler/mm}^3$) (bekreftet ved gjentatt testing)	Ved vedvarende reduksjon i dette området anbefales midlertidig dosereduksjon eller seponering inntil ANC er høyere enn $1,0 \times 10^9$ celler/l (1000 celler/mm^3). For pasienter som får XELJANZ 5 mg to ganger daglig bør dosering seponeres. For pasienter med ulcerøs kolitt som får XELJANZ 10 mg to ganger daglig bør doseringen reduseres til XELJANZ 5 mg to ganger daglig. Når ANC er høyere enn $1,0 \times 10^9$ celler/l (1000 celler/mm^3), gjenoptas behandling på en klinisk hensiktsmessig måte.
		ANC lavere enn $0,5 \times 10^9$ celler/l (500 celler/mm^3) (bekreftet ved gjentatt testing innen 7 dager)	Behandlingen bør avsluttes
Hemoglobin	Ved baseline, etter 4 - 8 ukers behandling, og deretter hver 3. måned	Reduksjon på mindre enn eller lik 2 g/dl, og en verdi som er høyere enn eller lik 9,0 g/dl	Dosen bør opprettholdes
		Reduksjon på mer enn 2 g/dl, eller en verdi som er lavere enn 8,0 g/dl (bekreftet ved gjentatt testing)	Midlertidig seponering anbefales inntil hemoglobinverdiene er normalisert
Lipider	Etter 8 ukers behandling	NA	Følg kliniske retningslinjer for håndtering av hyperlipidemi
Leverenzymmer	Rutinemessig overvåking	NA	Etter initiering anbefales rutinemessig overvåking av levertester og umiddelbar undersøkelse av årsak til ev. forhøyede verdier for å identifisere mulige tilfeller av legemiddelindusert leverskade

ALC = Absolute Lymphocyte count; ANC = Absolute Neutrophil Count (absolutt nøytrofittall); NA = Not applicable (ikke relevant)

Advarsler og forsiktighetsregler

Kombinasjon med annen behandling

- Bruk av XELJANZ er ikke undersøkt og bør unngås til pasienter i kombinasjon med biologiske legemidler som TNF-antagonister, IL-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, monoklonale antistoffer mot CD20, IL-17 antagonister, IL-12/IL-23 antagonister, anti-integriner, samt selektive kostimulerende modulatorer og potente immunsuppressiva som azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus pga. en mulig risiko for økt immunsuppresjon og økt infeksjonsfare.
- Det er høyere insidens av bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med XELJANZ og MTX, sammenlignet med XELJANZ som monoterapi i kliniske studier på RA.

Alvorlige infeksjoner

- De vanligste alvorlige infeksjonene som er rapportert med XELJANZ er pneumoni, cellulitt, herpes zoster, urinveisinfeksjon, divertikulitt og appendisitt. Blant de opportunistiske infeksjonene ble det rapportert om TB og andre mykobakterielle infeksjoner, cryptococcus, histoplasmose, øsofageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus, BK-virusinfeksjoner, samt listeriose. Enkelte pasienter har hatt disseminert sykdom og ikke lokalisert sykdom. Pasienter brukte ofte samtidig immunmodulerende legemidler som MTX eller kortikosteroider, som i tillegg til RA eller PsA kan predisponere dem for infeksjoner. Andre alvorlige infeksjoner som ikke ble rapportert i kliniske studier kan også forekomme (f.eks. koksidioidmykose). Risikoen for opportunistiske infeksjoner er høyere i asiatiske geografiske regioner.
- Pasienter bør monitoreres nøye for utvikling av tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling med XELJANZ. Behandlingen skal avbrytes dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, en opportunistisk infeksjon eller sepsis. En pasient som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med XELJANZ, bør umiddelbart gjennomgå fullstendig diagnostisk testing tilpasset pasienter med nedsatt immunforsvar. Egnert antimikrobiell behandling bør igangsettes, og pasienten bør gis tett oppfølging.
- Forsiktighet bør utvises når XELJANZ brukes hos følgende pasienter:
 - Eldre og diabetespasienter, da disse gruppene generelt har en økt forekomst av infeksjoner
 - Pasienter som tidligere har hatt kronisk lungesykdom, da disse pasientene kan være mer utsatt for infeksjoner
 - Pasienter med lymfopeni

Tuberkulose

- Risiko og nytte av behandlingen bør vurderes før oppstart med XELJANZ hos pasienter:
 - som har vært eksponert for TB
 - som har bodd i eller reist i områder med endemisk TB eller endemiske mykoser
- Pasienter bør vurderes og testes for latent eller aktiv infeksjon i henhold til gjeldende retningslinjer før og under bruk av XELJANZ.

Reaktivering av virus

- Reaktivering av virus og tilfeller av reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster) ble observert i kliniske studier med XELJANZ. Hos pasienter som behandles med XELJANZ ser risikoen for herpes zoster ut til å være forhøyet hos:
 - japanske og koreanske pasienter.
 - pasienter med en ALC lavere enn $1,0 \times 10^9$ celler/l (1000 celler/mm^3),
 - pasienter som har hatt RA lenge og som tidligere har brukt to eller flere biologiske DMARD-er,
 - pasienter med ulcerøs kolitt som er behandlet med 10 mg to ganger daglig.

Malignitet og lymfoproliferativ sykdom [unntatt ikke-melanom hudkreft (non-melanoma skin cancer; NMSC)]

- Risiko og nytte med XELJANZ-behandling bør vurderes før behandlingsstart hos pasienter med aktiv eller tidligere malignitet, med mindre det er en vellykket behandlet NMSC, eller hvis man vurderer å fortsette behandling med XELJANZ hos pasienter som utvikler en malignitet. Det er en mulighet for at XELJANZ påvirker pasientens forsvar mot maligniteter.
- Lymfomer er observert hos pasienter som er behandlet med XELJANZ. Pasienter med RA, spesielt de som har en svært aktiv sykdom, kan ha en høyere risiko enn den generelle populasjonen (opptil mangedobbel) for å utvikle lymfom. Det er usikkert hvilken effekt XELJANZ har på utviklingen av lymfom.
- Andre maligniteter ble observert i kliniske studier og etter markedsføring, inkludert bl.a. lungekreft, brystkreft, melanom, prostatakreft og pankreaskreft.
- Det er ikke kjent hvilken effekt behandling med XELJANZ har på utvikling og forløp av maligniteter.

Ikke-melanom hudkreft

- Ikke-melanom hudkreft (NMSC) er rapportert hos pasienter som er behandlet med XELJANZ. Risikoen for ikke-melanom hudkreft kan være høyere hos pasienter som behandles med XELJANZ 10 mg to ganger daglig enn hos pasienter som behandles med 5 mg to ganger daglig. Regelmessige hudundersøkelser anbefales for pasienter som har økt risiko for hudkreft.

Interstitiell lungesykdom

- Tilfeller av interstitiell lungesykdom (enkelte med dødelig utfall) har blitt rapportert hos RA-pasienter som ble behandlet med XELJANZ i kliniske studier og etter markedsføring, men det er ikke kjent hvilken rolle hemmingen av januskinase (JAK) har spilt i disse tilfellene. Det er kjent at asiatiske RA-pasienter har høyere risiko for interstitiell lungesykdom. Forsiktighet bør derfor utvises ved behandling av disse pasientene.

Gastrointestinale perforasjoner

- Tilfeller av gastrointestinal perforasjon har blitt rapportert i kliniske studier, selv om betydningen av JAK-hemming i disse tilfellene ikke er kjent.
- Forsiktighet bør utvises ved bruk av XELJANZ hos pasienter som kan ha økt risiko for gastrointestinal perforasjon (f.eks. pasienter som tidligere har hatt divertikulitt, pasienter som også bruker kortikosteroider og/eller NSAIDs). Pasienter som får nye tegn og symptomer i abdomen bør undersøkes umiddelbart for tidlig identifikasjon av gastrointestinal perforasjon.

Vaksinasjoner

- Før oppstart med XELJANZ anbefales det at alle pasienter tar alle vaksiner som er anbefalt i gjeldende vaksinasjonsprogram.
- Det er ikke anbefalt å gi levende vaksiner samtidig med XELJANZ. Pasientens pre-eksisterende immunsuppresjon bør tas med i betraktningen når det besluttes om levende vaksiner skal benyttes før oppstart med XELJANZ.
- Profylaktisk zoster-vaksinering bør vurderes i henhold til gjeldende vaksinasjonsprogram. Spesiell oppmerksomhet bør gis til pasienter som har hatt RA over lengre tid og som tidligere har brukt to eller flere biologiske DMARD-er. Dersom levende zoster-vaksine administreres, bør den kun administreres til pasienter som tidligere har hatt vannkopper, eller pasienter som er seropositive for varicella zoster-virus (VZV). Dersom det er usikkert om pasienten har hatt vannkopper anbefales det å teste for antistoffer mot VZV.
- Vaksinasjon med levende vaksiner bør skje minst 2 uker før, men helst 4 uker før, oppstart med XELJANZ, eller i samsvar med gjeldende vaksinasjonsprogram når det gjelder immunmodulerende legemidler.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

- Det kreves ingen dosejusteringer for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50 – 80 ml/min) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 – 49 ml/min).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min): Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 5 mg to ganger daglig. Dosen bør reduseres til 5 mg to ganger daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 10 mg to ganger daglig til pasienter med ulcerøs kolitt. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør fortsette med redusert dose også etter hemodialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

- Det kreves ingen dosejusteringer for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A).
- Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B): Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 5 mg to ganger daglig. Dosen bør reduseres til 5 mg to ganger daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 10 mg to ganger daglig.
- XELJANZ skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Pediatrike pasienter

- Sikkerhet og effekt av XELJANZ hos barn i alderen 0 til yngre enn 18 år er ikke kjent. Ingen data er tilgjengelig.

Graviditet og amming

- Bruk av XELJANZ er kontraindisert under graviditet.
- Bruk av XELJANZ er kontraindisert under amming.

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med XELJANZ og i minst 4 uker etter den siste dosen.

FOR YTTERLIGERE INFORMASJON OM FORSKRIVNING AV XELJANZ,
VENNLIGST SE XELJANZ PREPARATOMTALE SOM FINNES PÅ
WWW.LEGEMIDDELSOK.NO.

Pasientveiledning

Det er viktig at du diskuterer risiko forbundet med bruk av tofacitinib med dine pasienter og hvis relevant, med deres omsorgspersoner.

Et pasientkort er utarbeidet for å gi pasientene en forståelse av risiki forbundet med XELJANZ, og for å minne om at de må oppsøke legehjelp umiddelbart dersom de opplever tegn og symptomer som beskrevet.

Det er viktig at du:

- Deler ut pasientkortet til hver pasient som får forskrevet XELJANZ.
- Minner pasientene på å bruke pasientkortet.
- Drøfter risiki med hver enkelt pasient og forsikrer deg om at pasienten forstår de potensielle risiki ved behandlingen.
- Minner pasientene på at de alltid bør ha med seg pasientkortet, spesielt når de skal til legekonsultasjon eller dersom de må oppsøke akutt legehjelp.
- **Råder pasientene til å ha pasientkortet med seg i minst 2 måneder etter at de har tatt siste dose av XELJANZ.**

Du bør minne pasientene om umiddelbart å søke legehjelp dersom de opplever noe av følgende:

- Mulige symptomer på allergiske reaksjoner, som tetthet i brystet, tung pust/hvesende pust, kraftig svimmelhet eller ørhet, hevelse i lepper, tunge eller hals, kløe eller hudutslett når de tar XELJANZ eller like etter å ha tatt XELJANZ.
- Symptomer på infeksjon, som feber, vedvarende hoste, vekttap eller uttalt tretthet.
- Symptomer på herpes zoster, for eksempel smertefullt utslett eller blemmer.
- Dersom pasienten har vært i nær kontakt med en person med TB.
- Hudforandringer (ny forekomst av, eller endring i eksisterende føflekker).
- Symptomer på interstitiell lungesykdom, for eksempel pustevansker.
- Abdominale tegn og symptomer som smerter i magen eller mageregionen, blod i avføringen eller endring av avføringsvaner i kombinasjon med feber.
- Gulfarget hud, kvalme eller oppkast.
- Dersom pasienten skal ta en vaksine. Visse typer vaksiner bør ikke tas når man bruker XELJANZ.
- Dersom pasienten blir gravid eller planlegger å bli gravid.

**FLERE EKSEMPLARER AV OPPLÆRINGSMATERIELLET KAN
BESTILLES FRA PFIZER (TLF. 67 52 61 00)
ELLER LASTES NED FRA WWW.FELLESKATALOGEN.NO.**



Pfizer Norge AS
Postboks 3, 1324 Lysaker
Tlf: 67 52 61 00, e-post: norway@pfizer.com
nettside: www.pfizer.no