

PRAKTISK BRUKERVEILEDNING

REVMATOLOGI - FEBRUAR 2022



INDIKASJONER¹

Revmatoid artritt (RA)

Psosiasisartritt (PsA)

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Aksial spondyloartritt (AS)

Se side 3 for full indikasjonstekst.



Xeljanz:

Indikasjoner	3
Dosering og administrasjon	4
Virkningsmekanisme	6
Retningslinjer	7
• Nasjonal prosedyre – RA	7
• EULAR behandlingalgoritme – RA	8
• Monoterapi – RA	10
• EULAR behandlingalgoritme – PsA	12
• ACR behandlingalgoritme – AS	14
Før administrering	16
• Kontraindikasjoner	16
• Følgende bør tas i betraktning	16
• Interaksjoner	17
Overvåking og oppfølging	18
• Laboratorieovervåking	18
• Lymfocytter, nøytrofile og hemoglobin	19
• Lipider	20
• Leverenzymmer – Leverfunksjon	21
• CrCl-verdier – Nyrefunksjon	22
Bivirkninger	23
Forsiktighetsregler	24
• Eldre	24
• Kombinasjon med andre behandlinger	24
• Venøs tromboembolisme (VTE)	25
• Alvorlige infeksjoner	27
• Kardiovaskulære hendelser	29
• Maligniteter	30
• Tuberkulose (TB)	31
• Reaktivering av virus / Vaksinerings	32
• Annet	33
Kliniske studier	35
• AS-studie	35
• Oversikt av RA-studier	36
• Utvalgte RA-studier	38
• Oversikt av PsA-studier	40
• Utvalgte PsA-studier	42
• Oversikt av JIA-studier	43
Langtidsdata	44
• Sikkerhet og effekt	44
• ORAL Surveillance	45
Sjekkliste til forskriver – behandlingsstart	48
Sjekkliste til forskriver – oppfølgingsbesøk	50
Felleskatalogtekst	52
Referanser	55

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).

Juvenil idiopatisk artritt (JIA):

XELJANZ er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er.

Ankyloserende spondylitt (AS):

XELJANZ er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS) som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Per februar 2022, er XELJANZ ennå ikke innført (finansiert) for pasienter med indikasjonene JIA og AS.^{28,32}

For nærmere informasjon, se preparatomtale.

DOSERING OG ADMINISTRASJON¹

RA, PsA og AS

Oral administrering

- XELJANZ 5 mg og 11 mg tabletter¹
- XELJANZ tas oralt, med eller uten mat

XELJANZ standard dosering



RA, PsA og AS:

5 mg to ganger daglig
(ved svelgevansker, kan knuses og tas med vann)



Morgen



Kveld

RA og PsA:

11 mg en gang daglig
(svelges hele; skal ikke knuses, deles eller tygges)



Morgen*

*Tas samme tid på døgnet hver dag

RA- og PsA pasienter kan bytte fra 5 mg til 11 mg tabletter dagen etter den siste dosen er tatt med 5 mg. Det samme gjelder motsatt vei (fra 11 mg til 5 mg tabletter).

Rask absorpsjon med max plasmakonsentrasjon rundt en time etter tablettinntak, med en halveringstid på ca. 3 timer for 5 mg tablett og ca. 6 timer for 11 mg tablett.^{1,2}



Illustrasjon av 5 mg pakning/blisterbrett (eksempel)

Styrke	Pakningstørrelse
5 mg	28-dagers eske med 4 blisterbrett (56 tabletter) 91-dagers eske med 13 blisterbrett (182 tabletter)
11 mg	28-dagers eske med 4 blisterbrett (28 tabletter)

RA: XELJANZ som monoterapi eller i kombinasjon med MTX

PsA: XELJANZ i kombinasjon med MTX

AS: XELJANZ som monoterapi

Alle indikasjoner:

- Ved alvorlig infeksjon - seponer XELJANZ midlertidig til infeksjonen er under kontroll
- Dosejustering kan være nødvendig ved manglende effekt, gjentatt behandling, legemiddelinteraksjoner og unormale funn i laboratorieprøver

JIA

Oral administrering

- XELJANZ 5 mg tabletter eller mikstur^{1*}
- XELJANZ tas oralt, med eller uten mat

Anbefalt dose til pasienter > 2 år er basert på følgende vekt-kategorier:

Kroppsvekt (kg)	Doseringsregime
10 - <20	3,2 mg (3,2 ml mikstur, oppløsning) to ganger daglig
20 - <40	4 mg (4 ml mikstur, oppløsning) to ganger daglig
≥ 40	5 mg (5 ml mikstur, oppløsning eller 5 mg filmdrasjert tablett) to ganger daglig

* Pasienter som veier > 40 kg og som er behandlet med 5 ml XELJANZ mikstur, oppløsning to ganger daglig kan bytte til 5 mg XELJANZ filmdrasjerte tabletter to ganger daglig. Pasienter som veier < 40 kg kan ikke bytte fra XELJANZ mikstur, oppløsning.



NB! Miksturen er ikke tilgjengelig før begynnelsen av 2022

Illustrasjon av mikstur, oppløsning for vektbasert dosering < 40 kg (eksempel)

Styrke	Pakningstørrelse
5 mg	28-dagers eske med 4 blisterbrett (56 tabletter) 91-dagers eske med 13 blisterbrett (182 tabletter)
1 mg/ml	[Se FK-tekst for tekstbeskrivelse]

XELJANZ mikstur, oppløsning skal administreres ved hjelp av den medfølgende «press-inn» flaskeadapteren og den orale doseringssprøyten.

JIA: XELJANZ som monoterapi eller i kombinasjon med MTX

- Kan oppbevares ved romtemperatur
- Tabletter oppbevares i blister for å beskytte mot fuktighet
- Mikstur, oppløsning oppbevares i originalflasken og –pakningen for å beskytte mot lys; Skal kastes 60 dager etter anbrudd

XELJANZ er en potent, selektiv hemmer av JAK-familien:

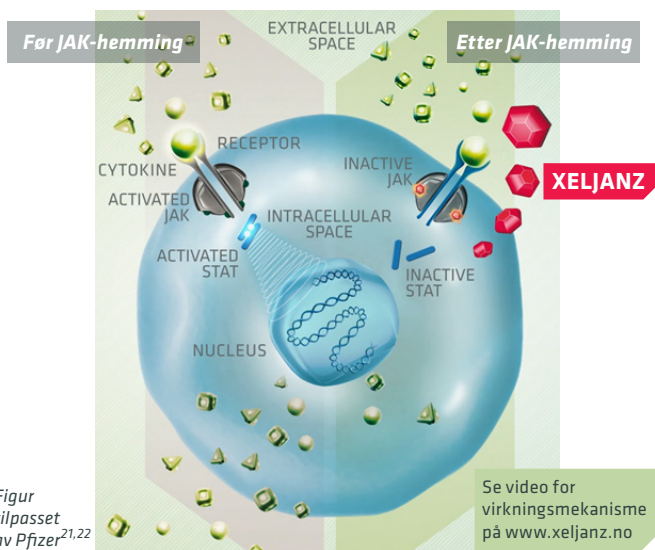
XELJANZ er en peroral, småmolekylær behandling som hemmer Januskinase (JAK) - signalveier³, ved å hemme signaleringen av proinflammatoriske cytokiner, og dermed hemmer inflammasjon og leddskader.^{4,5}

- I enzymanalyser hemmer XELJANZ JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad Tyk2.¹
- Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.¹

JAK-inhibitorer forventes ikke å være immunogent siden det er et lite molekyl.⁶

Hvordan virker XELJANZ:

1. Virker intracellulært, binder seg til ATP-bindeseiet for JAK, og hemmer JAK-aktivering³
2. Deaktivering av JAK stopper signalering til cellekjernen, hvilket resulterer i redusert produksjon av flere proinflammatoriske cytokiner delaktig i patogenesen av RA^{3,7}
3. Redusert cytokinproduksjon reduserer rekruttering av flere immunceller til synovium⁷



Figur tilpasset av Pfizer^{21,22}

Se video for virkningsmekanisme på www.xeljanz.no

Bakgrunn:

Den norske prosedyren tar utgangspunkt i EULAR sine behandlingsanbefalinger for RA fra 2019, ACR sine anbefalinger for RA fra 2019 og Treat-to-Target (T2T)-initiativet. I tillegg er det i stor grad tatt hensyn til norsk klinisk praksis, og nasjonal erfaring med behandlingsstrategi basert på T2T.

Kortversjon av anbefalingene:

1.	Straks diagnosen RA er stilt skal det startes med csDMARD, hvor metotreksat (MTX) er førstevalg. Samtidig som start med csDMARD gis en kortvarig prednisolonkur frem til forventet effekt av MTX (6-8 uker).
2.	Pasienter med nyoppstått RA skal følges med hyppige kontroller (hver 1-3 måned) frem til forhåndsbestemt behandlingsmål er nådd.
3.	Dersom det ikke er oppnådd moderat/god respons eller remisjon innen 3 måneder fra oppstart med csDMARD, skal en intensivere medikamentell behandling eller legge til/bytte csDMARD. Dersom det foreligger 1) prognostisk dårlige markører (anti-CCP/RF i høyt titer, usurer på røntgen eller benmargssødem på MR) og det er 2) objektive tegn til vedvarende sykdomsaktivitet (forhøyet CRP og/eller SR, klinisk hovne ledd, synovitt/tenosynovitt på ultralyd/MR), bør bDMARD eller tsDMARD legges til etter 3 måneder.
4.	Dersom det ikke er oppnådd remisjon innen 6 måneder fra oppstart med csDMARD, skal bDMARD eller tsDMARD legges til, forutsatt at det foreligger objektive tegn til vedvarende inflammasjon (forhøyet CRP og/eller SR, klinisk hovne ledd, synovitt/tenosynovitt på ultralyd/MR).

Forslag til kvalitetsindikatorer for RA i Norge:

1. Tid fra diagnose er stilt til behandlingsstart med førstegangs csDMARD. Sykdomsmodifiserende medikamentell behandling skal startes straks diagnosen RA er stilt.
2. Andel av pasienter med nydiagnostisert RA som oppnår ACR/EULAR remisjon innen 6, 12 og 24 måneder etter behandlingsstart. Anslagsvis 30/40/50% av pasientene som har en nyoppstått RA bør oppnå ACR/EULAR remisjon innen 6/12/24 måneder etter behandlingsstart.
3. Andel av alle pasienter med RA som har oppnådd henholdsvis CDAI remisjon/lav/moderat/høy sykdomsaktivitet ved siste kontroll innenfor de siste 12 måneder.

Innholdsfortegnelse:

- Forord
- Hensikt, målgruppe og bakgrunn
- Kortversjon
- Definisjoner
- Utredning
- Mål for sykdomsaktivitet, respons og remisjon
- Behandling og oppfølging
- Screening før oppstart med DMARD
- Monitorering av RA pasienter som bruker DMARD
- Komorbiditet ved RA
- Ekstra-artikulære manifestasjoner ved RA
- Vaksiner ved RA
- Svangerskap og RA
- Ikke-farmakologisk behandling av RA
- Nasjonale kvalitetsmål
- Forkortelser
- Referanser

Se <https://norskrevmatologi.no>

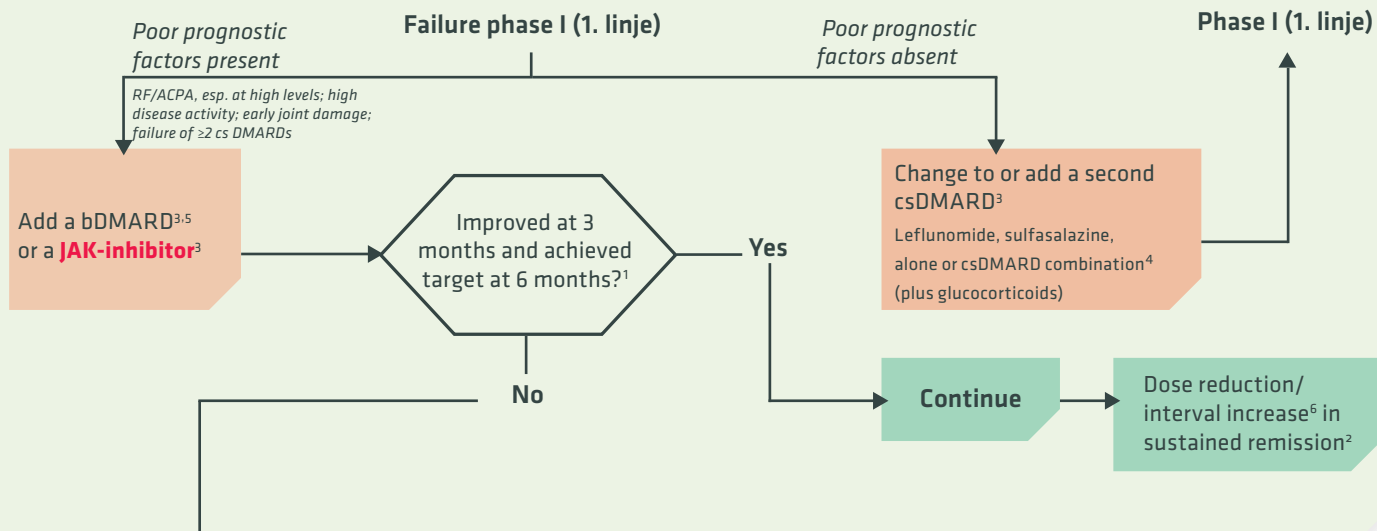
EULAR BEHANDLINGSALGORITME RA

2. og 3. linjebehandling av RA, basert på EULAR oppdateringene fra 2019⁹

Tilpasset av Pfizer

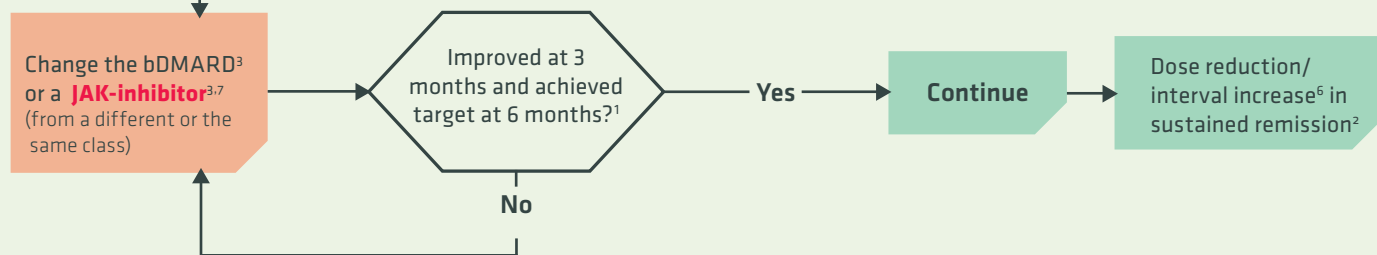
2. linje

Ved manglende effekt eller intoleranse for MTX (eller andre csDMARDs)



3. linje

Ved manglende effekt eller intoleranse for anti-TNF (eller andre bDMARDs)



1. The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (less than 50% of disease activity) is seen after 3 months.

2. Sustained remission: ≥ 6 months ACR/EULAR index based or Boolean remission.

3. Consider contraindications and risks.

4. The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine.

5. TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6R inhibitors and tsDMARDs have some advantages.

6. Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs and tsDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD/tsDMARD.

7. Efficacy and safety of bDMARDs after JAK-inhibitor failure is not fully known; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. Efficacy and safety of a JAK-inhibitor after insufficient response to a previous JAK-inhibitor is unknown.

Anbefalinger

EULAR/Nasjonal prosedyre^{8,9}

Både i EULAR sine retningslinjer og Nasjonal prosedyre gjelder en **generell anbefaling om kombinasjonsbehandling**. De inneholder også anbefalinger om å bruke **IL6- eller JAK-hemmere i monoterapi** for pasienter som ikke kan bruke csDMARDs.

bdMARD og tsDMARD skal kombineres med et csDMARD. Dersom pasienten ikke kan bruke csDMARD som komedikasjon, kan IL6-hemmer eller JAK-hemmer i monoterapi ha noen fordeler fremfor andre bdMARD i monoterapi.

LIS²⁸

De administrerende direktørene i helseregionene har vedtatt å benytte LIS spesialistgruppens anbefalinger som instruks i egne helseforetak. Etterlevelse av anbefalingene er viktig for å oppnå lavere legemiddelpriser som igjen vil gi mulighet til å behandle flere pasienter.

Revurdering av pågående behandling

Hvis pågående behandling må endres av medisinske årsaker anbefaler spesialistgruppen at klinisk vurdering også inkluderer mulighetene for å finne det rimeligste alternativ som dekker den enkelte pasients behov.

Dersom pasienten av medisinske årsaker ikke kan bruke den rimeligste behandlingen, skal disse årsakene dokumenteres i pasientens journal. Når doseøkning vurderes på grunn av utilstrekkelig effekt, skal økte kostnader veies mot kostnader og forventet helsegevinst ved skifte av preparat.

Forskrivning av XELJANZ i henhold til LIS-anbefalingen²⁸

I Norge er det anbuds konkurranse på betennelsesdempende legemidler (biologiske og JAK-hemmere) innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Anbudet forvaltes av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS). Det billigste legemiddelet i dette anbudet anbefales som førstevalg hos nye pasienter.

XELJANZ har markedsføringstillatelse for fem indikasjoner (se side 3).

Beslutningsforum for nye metoder (representert av blant annet de fire administrerende direktørene i de regionale helseforetakene) har per 1. februar 2022 godkjent finansiering³², og dermed forskrivning av XELJANZ for følgende tre indikasjoner:

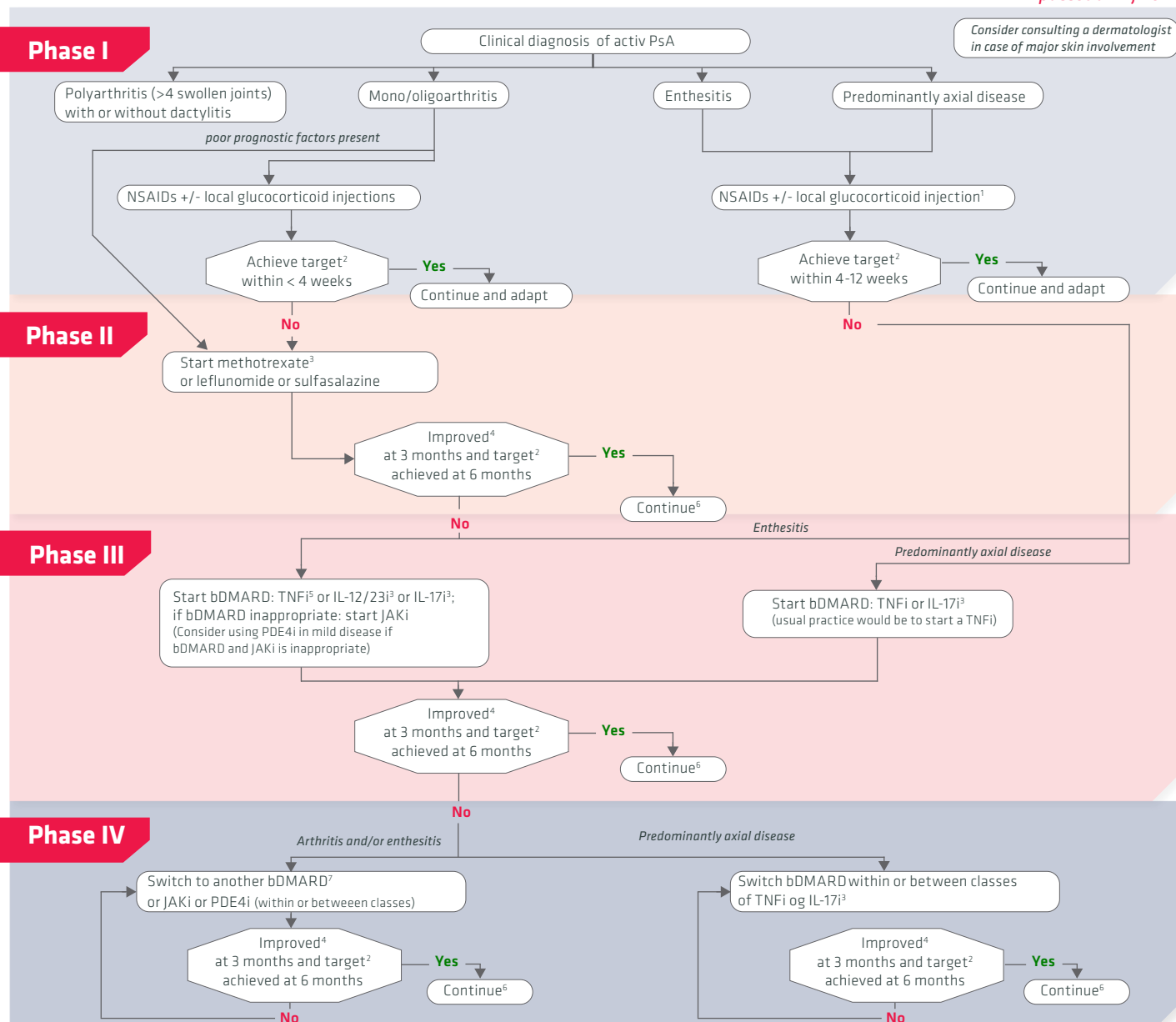
- Revmatoid artritt (RA)
- Psoriasisartritt (PsA)
- Ulcerøs kolitt (UC)

Se sykehusinnkjøp sin nettside for mer informasjon om rangering og annen informasjon;
sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio

EULAR BEHANDLINGSALGORITME PsA

2. og 3. linjebehandling av PsA, basert på EULAR oppdateringene fra 2019¹⁰

Tilpasset av Pfizer

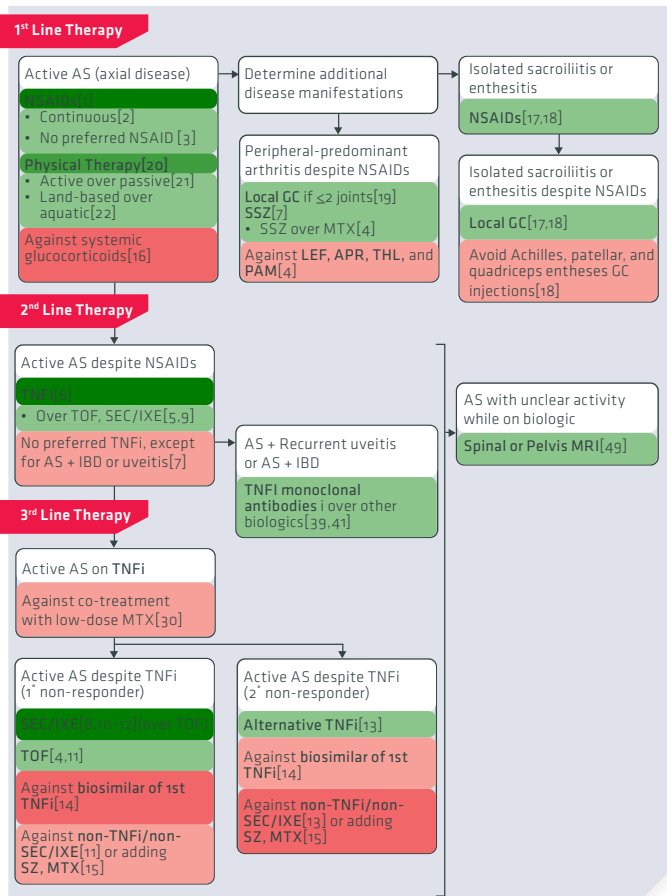


The EULAR 2019 algorithm for treatment of PsA with pharmacological non-topical treatments. bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; EULAR, European League Against Rheumatism; IL-12/23i, interleukin-12/23 inhibitor; IL-17i, interleukin-17 inhibitor; JAKi, Janus kinase inhibitor; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PDE4i, phosphodiesterase-4 inhibitor; PsA, psoriatic arthritis; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

1. No glucocorticoids for axial disease. 2. The target is remission or low disease activity (especially with long standing disease) in accordance with the treat-to-target recommendations. 3. Preferred in the presence of relevant skin involvement, however in case of concomitant inflammatory bowel disease or uveitis, an anti-TNF antibody would be preferred. 4. Improvement means at least 50% reduction in disease activity. 5. As add-on to methotrexate. 6. Consider cautious tapering in sustained remission. 7. Including abatacept. 8. For definition of individual items see recommendations in publication.

Aktiv AS:

Figur A: Hovedanbefalinger ved behandling av pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS).



General Adjunctive Management: unsupervised back exercises[31], formal group or individual self-management education[33], fall evaluation/counselling[32]. Monitor using validated AS disease activity measures, \leq CRP or ESR[42,43] regulary. Adjunctive management is intended to occur at all stages (from top to bottom of flow figure).

Against using treat-to-target strategy with target of ASDAS < 1.3 or 2.1 over strategy based on provider assessment[44]; against obtaining repeat spine radiographs at a scheduled interval[51].

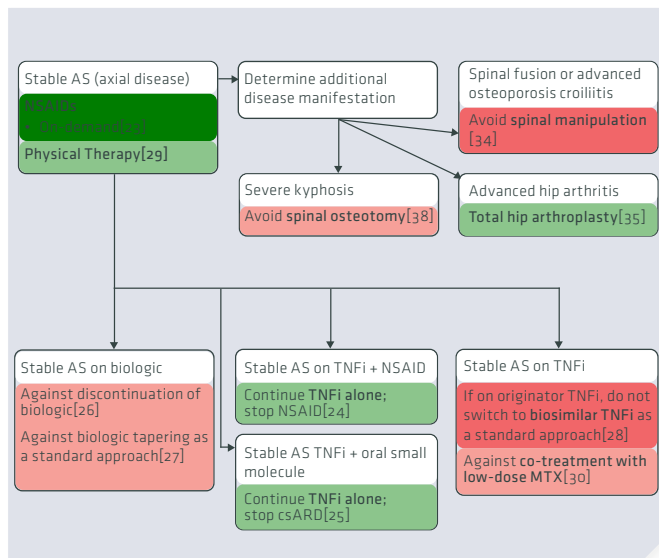
Bracketed #'s refer to Recommendation # in Table 2 (p 1288-89) in the published guidelines.²⁹

Se også andre behandlingsanbefalinger/retningslinjer:

- Stray H, Utredning, behandling og oppfølging av AS (2017)³⁰
- ASAS-EULAR management recommendations for AS (2016)³¹

Stabil AS:

Figur B: Hovedanbefalinger ved behandling av pasienter med stabil ankyloserende spondylitt (AS).



General Adjunctive Management: unsupervised back exercises[31], formal group or individual self-management education[33], fall evaluation/counselling[32]. Monitor using validated AS disease activity measures, \leq CRP or ESR[42,43] regulary.

Against obtaining spinal or pelvis MRI to confirm inactivity [68].
Against obtaining repeat spine radiographs at a scheduled interval [51].

LEGEND

- Strongly recommend
- Conditionally recommend
- Conditionally recommend against
- Strongly recommend against

Figurer tilpasset av Pfizer

Against obtaining spinal or pelvis MRI to confirm inactivity [68].
Against obtaining repeat spine radiographs at a scheduled interval [51].

NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; GC = glucocorticoid; SSZ = sulfasalazine; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; APR = apremilast; THL = thalidomide; PAM = pamidronate; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; TOF = tofacitinib; SEC = secukinumab; IXE = ixekizumab; IBD = inflammatory bowel disease; csARD = conventional synthetic antirheumatic drugs; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein level; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; MRI = magnetic resonance imaging; PICO = population, intervention, comparison, and outcomes ved kontroll; N = total antall pasienter; SEM = standardfeil for gjennomsnitt

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

Følgende bør tas i betraktning:

På bakgrunn av økt risiko for alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt og maligniteter ved bruk av tofacitinib hos pasienter over 65 år, bør XELJANZ kun brukes hos disse pasientene dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig. Brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for VTE (se side 24).

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.

XELJANZ bør kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig hos pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom eller malignitet:

- pasienter over 65 år
- røykere eller tidligere røykere

- pasienter med andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom eller malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet bortsett fra vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft)

Screening for virushepatitt bør utføres i samsvar med kliniske retningslinjer.

Pasientens laboratorieparametre, inkludert lymfocytter, nøytrofile, hemoglobin, lipider og leverenzymmer, bør kontrolleres. Det er ikke anbefalt å starte behandling hos pasienter med:

- Lav lymfocyttverdi: $< 0,75 \times 10^9$ celler/l
- Lavt absolutt nøytrofittall: $< 1,0 \times 10^9$ celler/l hos voksne og $< 1,2 \times 10^9$ celler/l hos pediatriske pasienter
- Lav hemoglobinverdi: < 9 g/dl hos voksne og < 10 g/dl hos pediatriske pasienter

Bruk pasientkortet og sjekklisten ved behandlingsstart (se side 48-49 og 54).

Interaksjoner:

XELJANZ-eksponering reduseres ved samtidig administrering med potente CYP-induktorer (f.eks. rifampicin).

Det er ikke sannsynlig at hemmere av kun CYP2C19 eller P-glykoprotein vil endre farmakokinetikken til XELJANZ signifikant.

XELJANZ-dosen bør halveres hos pasienter som får en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (f.eks. ketokonazol) og hos pasienter som får ett eller flere legemidler samtidig som resulterer i både moderat hemming av CYP3A4 og potent hemming av CYP2C19 (f.eks. flukonazol).

XELJANZ-dosen bør reduseres til 5 mg filmdrasjert tablett én gang daglig hos pasienter som får 11 mg depottablett én gang daglig.

XELJANZ 11 mg depottablett inneholder sorbitol. Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose), og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

For nærmere informasjon, se preparatomtale.

Laboratorieparametre

Laboratorieovervåking

Det kan være nødvendig å redusere eller å avbryte dosering for å styre doserelaterte laboratorie-abnormaliteter som lymfocytopeni, nøytropeni og anemi. Det må utføres blodtelling ved baseline, etter 4 til 8 ukers behandling og hver 3. måned etterpå.

Overvåking	Laboratorieverdi	Anbefaling
Lymfocytter Ved baseline, hver 3. måned	ALC $\geq 0,75 \times 10^9$ celler/l	Dosen bør opprettholdes
	ALC $0,5-0,75 \times 10^9$ celler/l (bekreftet ved test nr. 2)	Midlertidig seponering inntil ALC $> 0,75 \times 10^9$ celler/l Dosen gjenopptas når ALC er $> 0,75 \times 10^9$ celler/l,
	ALC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l (bekreftet ved test nr. 2)	Behandlingen bør avsluttes
Nøytrofile Ved baseline, etter 4-8 uker, deretter hver 3. måned	ANC $> 1,0 \times 10^9$ celler/l	Dosen bør opprettholdes
	ANC $0,5 - 1,0 \times 10^9$ celler/l	Seponer midlertidig ved vedvarende reduksjon i dette området inntil ANC er $> 1,0 \times 10^9$ celler/l Når ANC er $> 1,0 \times 10^9$ celler/l, gjenoppta dosen
	ANC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l	Behandlingen bør avsluttes
Hemoglobin Ved baseline, etter 4 – 8 uker, deretter hver 3. måned	Reduksjon på ≤ 2 g/dl, og en verdi som $\geq 9,0$ g/dl	Dosen bør opprettholdes
	Reduksjon > 2 g/dl, eller en verdi som $< 8,0$ g/dl (bekreftet ved test nr. 2)	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 legemiddel-indusert leverskade

ALC = Absolute Lymphocyte Count (Absolutt lymfocytall),
ANC = Absolute Neutrophil Count (Absolutt nøytrofiltall),
NA = Not applicable (ikke relevant)

Lymfocytter:

Behandling med XELJANZ er forbundet med økt forekomst av lymfopeni sammenlignet med placebo.

Forekomsten av reduksjoner i ALC var noe høyere i langtidssikkerhetspopulasjonen enn i de kliniske studiene.

I langtidssikkerhetspopulasjonen i RA-studiene forekom det, kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig, bekreftede reduksjoner i ALC til:

- under $0,5 \times 10^9$ celler/l hos 1,3 % av pasientene og
- mellom $0,5-0,75 \times 10^9$ celler/l hos 8,4 % av pasientene

Lymfocytverdier $< 0,75 \times 10^9$ celler/l ble forbundet med en økt forekomst av alvorlige infeksjoner.

Nøytrofile:

Behandling med XELJANZ ble forbundet med økt forekomst av nøytropeni (ANC $< 2,0 \times 10^9$ celler/l) sammenlignet med placebo.

I langtidssikkerhetspopulasjonen i RA-studiene var mønsteret og forekomsten av bekreftede reduksjoner i ANC i samsvar med det som ble observert i de kontrollerte kliniske studiene.

I de kontrollerte kliniske RA-studiene forekom det, kombinert for pasientene som tok doser på 5 mg to ganger daglig og 10 mg to ganger daglig, bekreftede reduksjoner i ANC til:

- under $1,0 \times 10^9$ celler/l hos 0,08 % av pasientene og
- under $0,5 \times 10^9$ celler/l hos ingen av pasientene

Det var ikke noen klar sammenheng mellom nøytropeni og forekomst av alvorlige infeksjoner.

Hemoglobin:

Behandling med XELJANZ har blitt forbundet med reduksjon i hemoglobinnivå.

Endringer i lipidparametre:

Behandling med XELJANZ ble forbundet med økninger i lipidparametre som totalkolesterol, LDL-kolesterol (lipoproteiner med lav tetthet) og HDL-kolesterol (lipoproteiner med høy tetthet). Maksimal effekt ble generelt observert innen 6 uker. Måling av lipidparametre bør utføres 8 uker etter initiering av XELJANZ-behandling.

Økninger ble først evaluert én måned etter oppstart med XELJANZ i de kontrollerte dobbeltblinde kliniske RA-studiene og holdt seg deretter stabile.

Endringer i lipidparametre fra baseline til avslutningen av studien (6–24 måneder) i de kontrollerte kliniske RA-studiene er oppsummert nedenfor:

- Gjennomsnittlig LDL-kolesterol økte ved måned 12/24 med 15 %/16% i XELJANZ-armen på 5 mg to ganger daglig
- Gjennomsnittlig HDL-kolesterol økte ved måned 12/24 med 17 %/18 % i XELJANZ-armen på 5 mg to ganger daglig
- Gjennomsnittlig LDL-HDL-kolesterol-ratio og apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-ratio var hovedsakelig uendret hos pasienter som ble behandlet med XELJANZ

Ved avslutning av XELJANZ-behandlingen gikk lipidnivåene tilbake til baseline.

I langtidssikkerhetspopulasjonen på RA var økninger i lipidparametre i samsvar med det som ble observert i de kontrollerte kliniske studiene.

Statinbehandling:

I en kontrollert klinisk RA-studie ble økninger i LDL-kolesterol og ApoB behandlet med statiner, og nivåene av LDL-kolesterol og ApoB ble redusert til nivåene slik de var før man startet behandling med XELJANZ.

Leverenzymmer:

Økninger på mer enn 3 ganger den øvre normalgrensen ($3 \times \text{ULN}$ [Upper Limit of Normal]) ble observert som mindre vanlig hos RA-pasienter ved behandling med XELJANZ.

Forsiktighet bør utvises når det vurderes oppstart med XELJANZ-behandling hos pasienter med forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT), særlig dersom man initierer behandlingen i kombinasjon med legemidler med hepatotoksisk potensiale, som metotreksat.

Etter oppstart er det anbefalt å foreta rutinemessig overvåking av levertester og umiddelbart undersøke årsakene til eventuelle forhøyede verdier av leverenzymmer, for å identifisere mulige tilfeller av legemiddelindusert leverskade.

Ved mistanke om legemiddelindusert leverskade, bør XELJANZ-behandlingen avbrytes frem til denne diagnosen er ekskludert.

Langtidssikkerhet:

I de langvarige RA-forlengelsesstudiene med monoterapi (5 mg XELJANZ to ganger daglig), ble det observert ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % av pasientene og ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ hos < 1,0 % av pasientene.

I de langvarige RA-forlengelsesstudiene med DMARD-er som bakgrunnsbehandling (og 5 mg XELJANZ to ganger daglig), ble det observert ALAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ observert hos 1,8 % av pasientene og ASAT-økninger på mer enn $3 \times \text{ULN}$ hos < 1,0 %.

Dosejusteringer for pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Det kreves ingen dosejusteringer for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (**Child Pugh A**).

Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (**Child Pugh B**).

XELJANZ skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (**Child Pugh C**). Hos RA-pasienter som opplevde økning i leverenzymmer, førte endring i behandlingsregime, f.eks. redusert dose av samtidig administrert DMARD, avbrudd i behandling med XELJANZ eller reduksjon av XELJANZ-dosen, til en reduksjon eller normalisering av leverenzymmer.

Kreatinin-verdier – Nyrefunksjon

Kreatininclearance (CrCl):

Pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 50–80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30–49 ml/min) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl <30 ml/min) hadde hhv. 37 %, 43 % og 123 % høyere AUC sammenlignet med friske pasienter.

Hos pasienter med terminal nyresvikt (end-stage renal disease; ESRD) bidro dialysebehandling relativt lite til total clearance av tofacitinib.

Etter en enkeltdose på 10 mg var gjennomsnittlig AUC (Area Under the Curve), basert på konsentrasjoner målt hos pasienter med ESRD på en dag uten dialysebehandling, cirka 40 % høyere (90 % konfidensintervaller: 1,5–95 %) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

I kliniske studier ble XELJANZ ikke evaluert hos pasienter med baseline kreatininclearanceverdier (estimert med Cockcroft-Gault likning) som var lavere enn 40 ml/min.

Dosejusteringer for pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Det kreves ingen dosejusteringer for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 50–80 ml/min) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30–49 ml/min).

XELJANZ dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl <30 ml/min). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør fortsette med en redusert dose på 5 mg én gang daglig, også etter hemodialyse.

Metabolisme og eliminasjon av XELJANZ:

- Ca. 70 % levermetabolisme og 30 % renal utskillelse
- CYP3A4 står for hoveddelen av metabolismeringen, mens CYP2C19 står for en liten del

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

Revmatoid artritt:

De vanligste alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner; 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.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte kliniske studiene var hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, virusinfeksjoner i øvre luftveier, diaré, kvalme og hypertensjon.

Andelen av pasienter som avsluttet behandlingen pga. bivirkninger i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte studiene var 3,8 % for pasienter som fikk XELJANZ. De vanligste infeksjonene som førte til avslutning av behandling var herpes zoster og pneumoni.

Psoriasisartritt og Ankyloserende spondylitt:

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med aktiv PsA/AS, og som ble behandlet med XELJANZ, var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert hos RA-pasienter behandlet med XELJANZ.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Utvalgte bivirkninger er beskrevet mer under Forsiktighetsregler; blant annet:

- Venøs tromboembolisme (se side 25-26)
- Alvorlige infeksjoner (se side 27-28)
- Kardiovaskulære hendelser og maligniteter (se side 29-30)
- Reaktivering av virus (se side 32)

Mistenkte bivirkninger bør meldes via:

www.relis.no/meldeskjema

eller til www.legemiddelverket.no/meldeskjema

Bruk hos pasienter over 65 år:

På bakgrunn av økt risiko for alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt og maligniteter ved bruk av tofacitinib hos pasienter over 65 år, bør XELJANZ kun brukes hos disse pasientene dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.

Kombinasjon med andre behandlinger:

Bruk av XELJANZ er ikke undersøkt og bør unngås i kombinasjon med biologiske legemidler som TNF-antagonister, interleukin (IL)-1R-antagonister, IL-6R-antagonister, monoklonale antistoffer mot CD20, IL-17-antagonister, IL-12/IL-23-antagonister, anti-integriner, selektive kostimulerende modulatorer og potente immunsuppressiva som azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin og takrolimus pga. en mulig risiko for økt immunsuppresjon og økt infeksjonsfare.

Det var en høyere insidens av bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med XELJANZ og MTX, sammenlignet med XELJANZ som monoterapi i kliniske studier med RA.

Bruk av XELJANZ i kombinasjon med fosfodiesterase 4-hemmere er ikke undersøkt i kliniske studier med XELJANZ.

Venøs tromboembolisme:

Det er observert alvorlige hendelser av VTE, inkludert lungeemboli, hvorav noen med dødelig utfall, samt dyp venetrombose (DVT), hos pasienter som tar XELJANZ. I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA i alderen ≥ 50 år med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig økt risiko for VTE hos pasienter behandlet med XELJANZ sammenlignet med TNF-hemmere. De fleste av disse hendelsene var alvorlige, og noen tilfeller av lungeemboli hadde dødelig utfall.

XELJANZ bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for VTE, uavhengig av indikasjon og dosering.

Risikofaktorer for VTE inkluderer:

- tidligere VTE
- større kirurgiske inngrep
- immobilisering
- hjerteinfarkt (i løpet av de forutgående 3 månedene)
- hjertesvikt
- bruk av hormonelle kombinasjonsantikonseptiva eller hormonell substitusjonsbehandling
- arvelig koagulasjonsforstyrrelse
- malignitet

Andre risikofaktorer for VTE som bør tas med i betraktningen, er alder, overvekt (BMI ≥ 30), diabetes, hypertensjon og om pasienten røyker. Pasienter bør evalueres regelmessig under tofacitinib-behandlingen for å vurdere om det er endringer i risikoen for VTE.

For ytterligere informasjon om risikofaktorer for VTE, vennligst se nettsiden «The European Society of Cardiology - guidelines for diagnosis and management of acute pulmonary embolism»: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Pasienter skal informeres om mulige symptomer på VTE og rådes til å oppsøke lege umiddelbart dersom de får slike symptomer. Pasienter med tegn og symptomer på VTE skal undersøkes umiddelbart, og XELJANZ skal seponeres hos pasienter med mistenkt VTE, uavhengig av dose eller indikasjon.

Alvorlige infeksjoner

Rapporter om VTE ved RA:

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning hos pasienter med RA i alderen ≥ 50 år med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en doseavhengig økt risiko for venøs tromboembolisme der XELJANZ ble sammenlignet med TNF-hemmere.

De fleste av disse hendelsene var alvorlige, og noen hadde dødelig utfall. I en interim-sikkerhetsanalyse var insidensratene (95 % KI) for lungeemboli (LE) for XELJANZ 10 mg to ganger daglig, XELJANZ 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) og 0,09 (0,02–0,26) pasienter med hendelser per 100 pasientår. Sammenlignet med TNF-hemmere var hasardratio (HR) for LE henholdsvis 5,96 (1,75–20,33) og 2,99 (0,81–11,06) for XELJANZ 10 mg to ganger daglig og XELJANZ 5 mg to ganger daglig.

En undergruppeanalyse av pasienter med risikofaktorer for VTE i interimanalyse av studien nevnt over, viste ytterligere økt risiko for LE. Sammenlignet med TNF-hemmere var HR for LE 9,14 (2,11–39,56) for XELJANZ 10 mg to ganger daglig og 3,92 (0,83–18,48) for XELJANZ 5 mg to ganger daglig.

I en eksplorativ post hoc-analyse i denne studien ble det observert hyppigere forekomst av påfølgende VTE hos pasienter med kjente risikofaktorer for VTE, behandlet med XELJANZ, og som etter 12 måneders behandling hadde et D-dimernivå på $\geq 2 \times$ ULN versus pasienter med et D-dimernivå på $< 2 \times$ ULN.

Det bør vurderes å teste D-dimernivåer etter cirka 12 måneders behandling hos RA-pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme. Hvis resultatet fra D-dimertestingen er $\geq 2 \times$ ULN, skal det fastslås at kliniske fordeler oppveier risikoene før det tas en beslutning om å fortsette behandlingen med XELJANZ.

Ankyloserende spondylitt:

I de kombinerte fase 2 og fase 3 randomiserte kontrollerte kliniske studiene forekom ingen tilfeller av VTE hos 420 pasienter (233 pasientår med observasjon) som fikk tofacitinib i opptil 48 uker.

Det har vært rapportert om alvorlige og noen ganger dødelige infeksjoner pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive fungale, virale eller andre opportunistiske patogener hos pasienter som får XELJANZ. Risiko for opportunistiske infeksjoner er høyere i asiatiske geografiske regioner. Pasienter med RA som tar kortikosteroider kan være predisponert for infeksjon.

Behandling med XELJANZ skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert lokaliserte infeksjoner.

Risiko og nytte med behandlingen bør vurderes før oppstart med XELJANZ hos pasienter:

- med tilbakevendende infeksjoner
- som tidligere har hatt en alvorlig eller opportunistisk infeksjon
- som har bodd i eller reist i områder med endemisk mykose
- som har underliggende sykdommer som kan gjøre dem predisponert for infeksjon

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. Egnet antimikrobiell behandling bør igangsettes, og pasienten bør gis tett oppfølging.

Siden det generelt er høyere insidens av infeksjoner hos eldre og hos diabetikere, bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre og pasienter med diabetes.

Hos pasienter over 65 år bør XELJANZ bare brukes dersom det ikke er noen egnede behandlingalternativer tilgjengelig.

Infeksjonsrisikoen kan være høyere ved økende grad av lymfopeni, og det bør tas hensyn til lymfocytverdiene når man vurderer hver enkelt pasients infeksjonsrisiko (se side 18 og 19).

Rapporter om alvorlige infeksjoner:

Revmatoid artritt:

I kontrollerte kliniske studier på 6 og 24 måneder var forekomsten av alvorlige infeksjoner i 5 mg BID XELJANZ monoterapi-gruppen 1,7 pasienter med hendelser per 100 pasientår, sammenlignet med henholdsvis 0 og 1,9 pasienter med hendelser per 100 pasientår i placebo- og MTX-gruppen.

I 6-, 12- eller 24-måneders studier var forekomsten av alvorlige infeksjoner i 5 mg eller 10 mg XELJANZ BID pluss DMARD, på hhv. 3,6 og 3,4 pasienter med hendelser per 100 pasientår. Gruppen som fikk placebo pluss DMARD hadde 1,7 pasienter med hendelser per 100 pasientår.

I en metaanalyse av alvorlige infeksjoner var insidensraten av alvorlige infeksjoner i forbindelse med XELJANZ i fase II-, fase III- og forlengelsesstudier sammenlignbar med dem som ble rapportert for biologiske DMARDs¹¹

Anklyloserende spondylitt:

I de kombinerte fase 2 og fase 3 kliniske studiene var det 1 alvorlig infeksjon (aseptisk meningitt) blant de 316 pasientene som ble behandlet med tofacitinib 5 mg to ganger daglig i opptil 48 uker, noe som gir en rate på 0,43 pasienter per 100 pasientår.

Alvorlige infeksjoner - langtidssikkerhet:

I langtidssikkerhetspopulasjonen ved alle eksponeringsnivåer var total forekomst av alvorlige infeksjoner på 2,4 og 3,0 pasienter med hendelser per 100 pasientår for XELJANZ-gruppene som fikk hhv. 5 mg og 10 mg BID. De vanligste alvorlige infeksjonene omfattet pneumoni, herpes zoster, urinveisinfeksjon, cellulitt, gastroenteritt og divertikulitt. Det har vært rapportert tilfeller med opportunistiske infeksjoner.

I en interimanalyse, for ikke-dødelige alvorlige infeksjoner var insidensratene (95 % KI) per 100 pasientår henholdsvis 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01), og 2,79 (2,28-3,39), for XELJANZ 10 mg to ganger daglig, XELJANZ 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere. Det ble observert ytterligere økt risiko for alvorlige infeksjoner (med eller uten dødelig utfall) hos pasienter over 65 år sammenlignet med yngre pasienter i studien A3921133 (se side 45-47).

**Metoder av denne metaanalysen (MA) impliserer en indirekte sammenligning av medikamenter basert på studier som er utført i forskjellige befolkningsgrupper til forskjellige tidspunkt.*

Alvorlig uønskede kardiovaskulære hendelser (inkludert hjerteinfarkt):

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) er observert hos pasienter som tar XELJANZ.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av hjerteinfarkt med XELJANZ sammenlignet med TNF-hemmere.

- Insidensratene (95% KI) for ikke-dødelig hjerteinfarkt for XELJANZ 5 mg to ganger daglig, XELJANZ 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) og 0,16 (0,07-0,31) for pasienter med hendelser per 100 pasientår.
- Det ble rapportert få dødelige hjerteinfarkt, med like frekvenser hos pasienter behandlet med XELJANZ sammenlignet med TNF-hemmere.
- Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år. Se side 45-47 for ytterligere informasjon.

Pasienter over 65 år, røykere eller tidligere røykere og pasienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer bør kun bruke XELJANZ hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.

Malignitet og lymfoproliferativ sykdom:

XELJANZ kan påvirke pasientens forsvar mot maligniteter.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av maligniteter unntatt NMSC, spesielt lungekreft og lymfom, med XELJANZ sammenlignet med TNF-hemmere.

- Insidensratene (95 % KI) for lungekreft for XELJANZ 5 mg to ganger daglig, XELJANZ 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18-0,51) og 0,13 (0,05-0,26) pasienter med hendelser per 100 pasientår.

- Insidensratene (95 % KI) for lymfom ved XELJANZ 5 mg to ganger daglig, XELJANZ 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) og 0,02 (0,00-0,10) pasienter med hendelser per 100 pasientår.

- Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år. Se side 45-47 for ytterligere informasjon.

Det er også observert lungekreft og lymfom hos pasienter behandlet med XELJANZ i andre kliniske studier og etter markedsføring.

Det er observert andre maligniteter hos pasienter behandlet med XELJANZ i kliniske studier og etter markedsføring. Dette inkluderte, men er ikke begrenset til brystkreft, melanom, prostatakreft og pankreaskreft.

Hos pasienter over 65 år, røykere eller tidligere røykere, og pasienter med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet bortsett fra vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft), bør XELJANZ kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.

Ikke-melanom hudkreft:

Ikke-melanom hudkreft 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 en økt risiko for hudkreft.

Infeksjonsrisiko:

Risiko og nytte av behandlingen bør vurderes før XELJANZ-behandling initieres hos pasienter:

- som har vært eksponert for TB
- som har bodd i eller reist i områder med endemisk TB

Pasienter bør vurderes og testes for latent eller aktiv infeksjon i henhold til gjeldende retningslinjer før og under bruk av XELJANZ. Pasienter med latent TB, og som tester positivt, bør behandles med standard antimykobakteriell behandling før bruk av XELJANZ.

Antituberkulosebehandling:

Antituberkulosebehandling bør også vurderes før bruk av XELJANZ hos pasienter som tester negativt for TB men har en sykehistorie med latent eller aktiv TB og hvor et tilstrekkelig behandlingsforløp ikke kan bekreftes, samt hos de som tester negativt men har risikofaktorer for TB-infeksjon.

Det er anbefalt å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av TB ved beslutninger om eventuell oppstart av antituberkulosebehandling for individuelle pasienter.

Overvåking:

Pasientene bør overvåkes nøye for utvikling av tegn og symptomer på TB, dette gjelder også pasienter som har testet negativt for latent TB-infeksjon før oppstart av behandling.

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
- 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 filmdrasjerte tabletter to ganger daglig

Påvirkningen av XELJANZ på reaktivering av kronisk virushepatitt er ukjent. Screening for virushepatitt bør utføres i samsvar med kliniske retningslinjer før oppstart med XELJANZ.

Vaksinasjon:

Før oppstart med XELJANZ anbefales det at alle pasienter, spesielt pasienter med pJIA og jPsA, tar alle vaksiner som er anbefalt i gjeldende vaksinasjonsprogram. Se forøvrig Nasjonal prosedyre ved RA.⁸

Levende vaksiner:

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.

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. Det finnes ikke tilgjengelige data vedrørende sekundær overføring av infeksjon fra levende vaksiner til pasienter som får XELJANZ.

Herpes zoster:

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-vaksiner 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.

Kirurgi:²⁷

I retningslinjene fra American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons anbefales for pasienter på XELJANZ, å avslutte behandlingen minst 7 dager før hoft- eller kneledds-kirurgi, på grunn av økt risiko for infeksjoner. Behandlingen kan gjenopptas minst 14 dager etter operasjonen i fravær av sårhelingsproblemer og infeksjon.

Selv om XELJANZ har en ekstremt kort serumhalveringstid, er varigheten av immunosuppresjon etter seponering lite kjent. Indirekte data antyder normalisering 7 dager etter seponering. I retningslinjene presiseres det derfor at anbefalingen over kan endres i fremtiden når en får mer kunnskap.

Interstitiell lungesykdom:

Det er anbefalt å utvise forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt kronisk lungesykdom, da disse pasientene kan være mer utsatt for infeksjoner.

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (enkelte med dødelig utfall) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med XELJANZ i kliniske RA-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.

Gastrointestinal perforasjon:

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 ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler). Pasienter som får nye tegn og symptomer i abdomen bør undersøkes umiddelbart for tidlig identifikasjon av gastrointestinal perforasjon.

Ankyloserende spondylitt studie

Eldre:

På bakgrunn av økt risiko for alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt og maligniteter ved bruk av XELJANZ hos pasienter over 65 år, bør XELJANZ kun brukes hos disse pasientene dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.

Det kreves ingen dosejusteringer for pasienter som er 65 år og eldre. Det er begrensede data fra pasienter som er 75 år og eldre.

For eldre pasienter som har vanskeligheter med å svelge, kan XELJANZ 5 mg tabletter knuses og inntas sammen med vann.

Fertile kvinner:

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

Overfølsomhet:

Tilfeller av legemiddeloverfølsomhet ved bruk av XELJANZ har blitt rapportert etter markedsføring. Det er sett alvorlige allergiske reaksjoner inkludert angioødem og urtikaria. Hvis det oppstår alvorlig allergi eller en anafylaktisk reaksjon, skal behandling med XELJANZ avsluttes umiddelbart.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Klinisk effekt og sikkerhet:

Det primære endepunktet i studien AS I var å evaluere andelen pasienter som hadde oppnådd en ASAS20-respons ved uke 16.

	Placebo (n=136)	Tofacitinib 5 mg BID (n=133)	Forskjell fra placebo (95%KI)
ASAS20-respons*, %	29 (21%)	56 (42%)	27 (16, 38)**
ASAS40-respons*, %	13 (10%)	41 (31%)	28 (18, 38)**

ASAS20 = Forbedring fra baseline på $\geq 20\%$ og ≥ 1 enhet økning innenfor ≥ 3 områder på en skala fra 0 - 10, ingen forverring på $\geq 20\%$ og ≥ 1 enhet innenfor det resterende området; ASAS40 = Forbedring fra baseline på $\geq 40\%$ og ≥ 2 enheter innenfor ≥ 3 områder på en skala fra 0 - 10 og ingen forverring innenfor det resterende området; BID = to ganger daglig; KI = konfidensintervall. * kontrollert for type I-feil. ** $p < 0,0001$.

Studien AS I var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie med 48 ukers behandling av 269 voksne pasienter som hadde inadekvat respons/intoleranse på minst 2 NSAID er. Pasientene ble randomisert og behandlet med XELJANZ 5 mg BID eller placebo i 16 uker. Deretter fikk alle XELJANZ 5 mg BID i ytterligere 32 uker. Pasientene hadde aktiv sykdom definert som en skår på > 4 på både BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) og BASDAI Question 2 (om ryggsmertner), til tross for behandling med ikke steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID), kortikosteroid eller DMARD.

Andre funn:

- Effekten av XELJANZ ble demonstrert hos pasienter som var bDMARD naïve og TNF inadekvate respondere (IR)/bDMARD-behandlede (non-IR) pasienter
- Forbedringene av komponenter av ASAS responsen og andre mål på sykdomsaktivitet, var høyere i gruppen som fikk XELJANZ 5 mg BID daglig sammenlignet med placebo ved uke 16. Forbedringene ble opprettholdt fra uke 16 til og med uke 48 hos pasienter som fikk XELJANZ 5 mg BID
- Pasienter behandlet med XELJANZ 5 mg BID oppnådde større forbedring fra baseline i Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) (-4,0 vs. -2,0) og totalskår på Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) (6,5 vs. 3,1) sammenlignet med placebo-behandlede pasienter ved uke 16 ($p < 0,001$)
- Pasienter som ble behandlet med XELJANZ 5 mg BID oppnådde gjennomgående større forbedring fra baseline på Short Form Health Survey version 2 (SF-36v2), Physical Component Summary (PCS) sammenlignet med placebo-behandlede pasienter ved uke 16

For nærmere informasjon, se preparatomtale.

Oversikt av RA-studier

Klinisk effekt og sikkerhet:¹

Tabellen under inneholder informasjon om relevant studiedesign og populasjonskarakteristikk for 6 kliniske fase 3-studier med tofacitinib i doser på 5 og 10 mg to ganger daglig hos pasienter med RA:

Effekten og sikkerheten til XELJANZ ble undersøkt i 6 randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte multisenterstudier hos pasienter som var eldre enn 18 år og som hadde aktiv RA diagnostisert i henhold til kriterier fra American College of Rheumatology (ACR).

Studier	ORAL Solo ¹⁴	ORAL Step ¹⁵	ORAL Sync ¹⁶	ORAL Standard ¹⁷	ORAL Scan ⁵	ORAL Start ¹⁸	ORAL Strategy ¹⁸
Populasjon	DMARD-IR	TNFi-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	MTX-naiv ^a	MTX-IR
Kontroll	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Samtidig behandling	Ingen ^b	MTX	csDMARD-er	MTX	MTX	Ingen ^b	3 parallelle armer; XEL, XEL+MTX, ADA+MTX
Hovedtrekk	Monoterapi	TNFi-IR	Ulike csDMARD-er	Aktiv kontroll (adalimumab)	Røntgen	Monoterapi, Aktiv komparator (MTX), Røntgen	XELJANZ med og uten MTX sammenlignet med ADA med MTX
Antall behandlede pasienter	610	399	792	717	797	956	1146
Total studielengde	6 måneder	6 måneder	1 år	1 år	2 år	2 år	1 år
Ko-primære endepunkter for effekt ^c	Måned 3: ACR20, HAQ-DI, DAS28-4(ESR) <2,6	Måned 3: ACR20, HAQ-DI, DAS28-4(ESR) <2,6	Måned 6: ACR20, DAS28-4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20, DAS28-4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: ACR20, mTSS, DAS28-4(ESR) <2,6 Måned 3: HAQ-DI	Måned 6: mTSS, ACR70	Måned 6: ACR50
Tidspunkt for obligatorisk overgang fra placebo til tofacitinib 5 eller 10 mg to ganger daglig	Måned 3		Måned 6	(pasienter på placebo som hadde <20% forbedring i antall hovne og ømme ledd avanserte til tofacitinib ved Måned 3)		NA	NA

a. ≤3 ukentlige doser (MTX-naive), b. Legemidler mot malaria var tillatt, c. Ko-primære endepunkter: gjennomsnittlig endring fra baseline i mTSS; prosentandel pasienter som fikk ACR20- eller ACR70-respons; gjennomsnittlig HAQ-DI-endring fra baseline; Prosentandel pasienter som hadde en DAS28-4(ESR) <2,6 (remisjon).

ACR-respons:

- I alle studiene hadde pasientene som ble behandlet med enten 5 eller 10 mg XELJANZ to ganger daglig, statistisk signifikante responsrater for ACR20, ACR50 og ACR70 ved Måned 3 og Måned 6 sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo (eller sammenlignet med MTX i ORAL Start-studien).
- Behandlingseffekten var liknende hos pasientene uavhengig av revmatoid faktor-status, alder, kjønn, etnisitet eller sykdomsstatus.
- Tid til effekt var rask (så tidlig som uke 2 i ORAL Solo-, ORAL Sync- og ORAL Step-studiene), og responsgraden fortsatte å forbedre seg i løpet av behandlingen.

mTSS = modified Total Sharp Score (modifisert total Sharp-score), ACR20(70) = American College of Rheumatology ≥20 % (≥70 %) forbedring, DAS28 = Disease Activity Score 28 ledd (mål på sykdomsaktivitet som omfatter 28 ledd), ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate (erytrocytenes sedimentasjonshastighet), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (sykdomsspesifikt spørreskjema om mål på fysisk funksjonsevne), DMARD = disease-modifying antirheumatic drug (sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel), IR = inadequate responder (utilstrekkelig responder), csDMARD = conventional synthetic DMARD (konvensjonell syntetisk DMARD), TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer), NA = not applicable (ikke relevant), XEL=Xeljanz, ADA=adalimumab, MTX=metotretsat

Evidens på vedvarende effekt med XELJANZ-behandling i opptil 8 år er også tilgjengelig i data fra én pågående og én fullført åpen, langvarig oppfølgingsstudie.^{1,26}

NB! XELJANZ er ikke indisert hos MTX-naive pasienter. XELJANZ er ikke godkjent for 10 mg x 2 dosering.

Utvalgte RA-studier

ORAL Solo:

Pasienter med utilstrekkelig respons på DMARD:

Måned 3	XELJANZ 5 mg BID (n=243)	Placebo (n=122)
ACR20 (%)	60***	26
ACR50 (%)	31***	12
ACR70 (%)	15*	6

ORAL Standard:

Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX

Måned 6	XELJANZ 5 mg BID + MTX (n=198)	Adalimumab 40 mg QOW + MTX (n=199)	Placebo (n=105)
ACR20 (%)	51***	46**	28
ACR50 [§] (%)	36***	27**	12
ACR70 [§] (%)	19***	9*	2

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ versus placebo (versus MTX i ORAL Start), QOW = annenhver uke, N = antall personer som ble analysert, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology $\geq 20, 50, 70$ % forbedring, NA = not applicable (ikke relevant).

Radiografisk respons:

ORAL Scan: Pasienter med utilstrekkelig respons på MTX

ORAL Start: MTX-naive

Måned 12 mTSSc vs. baseline	Placebo+MTX (n=139) Gj.snitt (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg BID + MTX (n=277) Gj.snitt (SD) ^a	Gj.snittlig forskjell fra placebob (CI)
ORAL Scan	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3, 0,0)
ORAL Start	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4, -0,4)

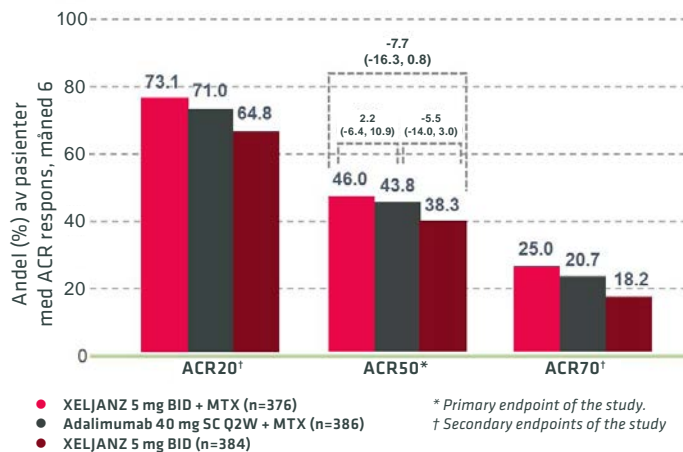
NB! XELJANZ er ikke indisert hos MTX-naive pasienter.

For nærmere informasjon, se preparatomtale.

ORAL Strategy:¹⁹

12-måneders Fase IIIb/IV studie hos 1146 pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA med utilstrekkelig effekt på MTX.¹⁹

XELJANZ + MTX tilsvarte adalimumab + MTX, målt med ACR50 ved måned 6^{†19}



XELJANZ monoterapi oppnådde effekten forventet av en effektiv immunmodulator i denne pasientpopulasjonen; Det møtte imidlertid ikke non-inferioritetskriteriene vs kombinasjonsbehandlingsarmene¹⁹

ACR=American College of Rheumatology; BID=twice a day; IR=inadequate response; MTX=methotrexate; Q2W=once every two weeks; SC=subcutaneously.

Oversikt av PsA-studier

Klinisk effekt og sikkerhet:¹

Behandling med XELJANZ førte til signifikante forbedringer i enkelte tegn og symptomer på PsA, etter vurdering med ACR20-responskriteriene og sammenlignet med placebo i måned 3. Effekteresultatene for viktige vurderte endepunkter er angitt i tabellen under.

Effekten og sikkerheten til XELJANZ ble vurdert i 2 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier hos voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd). Det var et krav om at pasientene hadde aktiv plakkpsoriasis ved screeningkontrollen. For begge studiene hadde de primære endepunktene en ACR20-responsrate og endring fra baseline for HAQ-DI i måned 3

Studier		OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
		Utilstrekkelig respons på csDMARD (TNFi-naiv) ^a			Utilstrekkelig respons på TNFi ^b	
Behandlingsgruppe		Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig	Adalimumab 40mg SC q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg to ganger daglig
N		105	107	106	131	131
ACR 20	Måned 3	33%	50% ^{d,*}	52%*	24% ^{d,*}	50% ^{d,***}
	Måned 6	NA	59%	64%	NA	60%
	Måned 12	NA	68%	60%	-	-
ACR 50	Måned 3	10%	28% ^{d,*}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
	Måned 6	NA	38%	42%	NA	38%
	Måned 12	NA	45%	41%	-	-
ACR 70	Måned 3	33%	17% ^{d,*}	19%*	10%	17%
	Måned 6	NA	18%	30%	NA	21%
	Måned 12	NA	23%	29%	-	-
ΔLEI	Måned 3	-0,4	-0,8	-1,1	-0,5	-1,3*
	Måned 6	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
	Måned 12	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS	Måned 3	-0,2	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2*
	Måned 6	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
	Måned 12	NA	-7,4	-6,1	-	-
PAS175 ^e	Måned 3	15%	43% ^{d,***}	39% ^{**}	14%	21%
	Måned 6	NA	46%	55%	NA	34%
	Måned 12	NA	56%	56%	-	-

* Nominell $p < 0,05$; ** Nominell $p < 0,001$; *** Nominell $p < 0,0001$ for aktiv behandling versus placebo ved måned 3.

Forforktelser: BSA = body surface area (kroppsoverflate); ΔLEI = endring fra baseline i Leeds Enthesitis Index; ΔDSS = endring fra baseline i Dactylitis Severity Score; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology $\geq 20\%$, 50% , 70% forbedring; csDMARD = conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (konvensjonelt syntetisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel); N = antall randomiserte og behandlede pasienter; NA = not applicable (ikke relevant), siden data for placebobehandling ikke er tilgjengelig etter måned 3 pga. overgang fra placebo til tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller tofacitinib 10 mg to ganger daglig; SC q2w = subkutan én gang annenhver uke; TNFi = tumour necrosis factor inhibitor (tumornekrosefaktorhemmer); PASI = Psoriasis Area and Severity index (psoriasis areal- og alvorlighetsindeks); PASI75 = $\geq 75\%$ forbedring i PASI.

Andel (%) PsA-pasienter som hadde klinisk respons og gjennomsnittlig endring fra baseline i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene.^{23,24}

Statistisk signifikante ACR20-responsrater ble observert ved bruk av tofacitinib 5 mg to ganger daglig i begge studiene, så tidlig som i uke 2 (første vurdering etter baseline) sammenlignet med placebo.

- Utilstrekkelig respons på minst 1 csDMARD pga. manglende effekt og/eller intoleranse.
- Utilstrekkelig respons på minst 1 TNFi pga. manglende effekt og/eller intoleranse.
- OPAL BEYOND varte i 6 måneder.
- Oppnådde en statistisk signifikans globalt ved $p < 0,05$ iht. den forhånds spesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).
- Oppnådd statistisk signifikans i ACR-familien (ACR50 og ACR70) ved $p < 0,05$ iht. den forhånds spesifiserte nedtrappings-testprosedyren (step-down testing procedure).
- For pasienter med baselinescore > 0 .
- For pasienter med baseline BSA $\geq 3\%$ og PASI > 0 .

ORAL Broaden:²³

I studien ble MDA-respons (respons på minimal sykdomsaktivitet) oppnådd med 26,2 %, 25,5 % og 6,7 % hos pasienter som ble behandlet med hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig, adalimumab og placebo (forskjell mellom behandling med tofacitinib 5 mg to ganger daglig og placebo var 19,5 % [95 % KI: 9,9; 29,1]) ved måned 3.

ORAL Beyond:²⁴

I studien ble MDA oppnådd med 22,9 % og 14,5 % hos pasienter som ble behandlet med hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig og placebo, men tofacitinib 5 mg to ganger daglig oppnådde ikke nominell statistisk signifikans (behandlingsforskjell fra placebo på 8,4 % [95 % KI: -1,0; 17,8] ved måned 3).

Radiografisk respons:

I OPAL BROADEN-studien ble progresjonen av strukturell leddskade vurdert med bildediagnostikk, der van der Heijdes modifiserte Total Sharp Score (mTSS) ble brukt. Andelen av pasienter med radiografisk progresjon (mTSS-økning fra baseline på mer enn 0,5) ble vurdert ved måned 12. Ved måned 12 hadde 96 % og 98 % av pasientene som fikk hhv. tofacitinib 5 mg to ganger daglig og adalimumab 40 mg subkutan annenhver uke, ingen radiografisk progresjon (mTSS-økning fra baseline på mindre enn eller tilsvarende 0,5).

Fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet:

Forbedring i fysisk funksjon ble målt med HAQ-DI. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, viste større forbedring ($p \leq 0,05$) fra baseline i fysisk funksjon sammenlignet med placebo i måned 3.

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved hjelp av SF-36v2, og fatigue ble vurdert ved hjelp av FACIT-F. Pasienter som fikk tofacitinib 5 mg to ganger daglig, viste større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo i SF-36v2, domenet for fysisk funksjon, SF-36v2, total score for fysisk komponent og FACIT-F-score ved måned 3 i OPAL BROADEN- og OPAL BEYOND-studiene (nominell $\leq 0,05$). Forbedringer fra baseline i SF-36v2 og FACIT-F ble opprettholdt gjennom måned 6 (OPAL BROADEN og OPAL BEYOND) og måned 12 (OPAL BROADEN).

HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (sykdomsspesifikt spørreskjema om mål på fysisk funksjonsevne).

For nærmere informasjon, se preparatomtale.

Klinisk effekt og sikkerhet:

XELJANZ fase 3-programmet for JIA består av én fullført fase 3-studie (studien JIA-I (A3921104)) og én pågående langvarig forlengelsesstudie (LTE) (A3921145). I disse studiene var følgende JIA-undergrupper inkludert: pasienter med enten RF-positiv eller RF-negativ polyartritt, forlenget oligoartritt, systemisk JIA med aktiv artritt og ingen nåværende systemiske symptomer (kalt pJIA-datasett) og to separate undergrupper med pasienter med juvenil PsA og entesittrelatert artritt (ERA).

Primære og sekundære effektendepunkter hos pasienter med pJIA ved uke 44* i studien JIA-I (alle p-verdier <0,05)

Endepunkt (kontrollert for type I-feil)	Tofacitinib 5 mg BID (n=67)	Placebo (n=105)	Forskjell (%) fraplacebo (95% KI)
Primært endepunkt • Forekomst av sykdomsoppbussing	28 %	53 %	- 24,7 (-40,8, -8,5)
Sekundære endepunkt • JIA ACR30 • JIA ACR50 • JIA ACR70	72 % 67 % 55 %	47 % 47 % 38 %	24,7 (8,5, 40,8) 20,2 (3,72, 36,7) 17,4 (0,65, 34,0)

* Den 26 uker lange dobbeltblinde fasen er fra uke 18 til uke 44 fra og med randomiseringsdagen. Endepunkter kontrollert for type I-feil testes i denne rekkefølgen: Sykdomsoppblussing, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ-indeks for funksjonsnedsettelse.

Fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet:

Endringer i fysisk funksjon i studien JIA-I ble målt med CHAQ-indeksen for funksjonsnedsettelse. Gjennomsnittlig endring (SEM) fra baseline i den dobbeltblindede fasen for CHAQ-indeksen for funksjonsnedsettelse hos pasienter med pJIA var signifikant lavere i gruppen som fikk XELJANZ (5 mg BID) eller vektbasert ekvivalent XELJANZ (mikstur, oppløsning BID) sammenlignet med placebo ved uke 44 (hhv -0,11 vs. 0,00). Gjennomsnittlig endring var i favør av XELJANZ (5 mg BID) sammenlignet med placebo på tvers av undertypene RF-positiv polyartritt, RF-negativ polyartritt, forlenget oligoartritt og jPsA JIA og var i samsvar med endringen for den generelle studiepopulasjonen.

Xeljanz er ikke indisert for systemisk JIA eller ERA
ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = spørreskjema for vurdering av barns helsetilstand; KI = konfidensintervall; JIA = juvenil idiopatisk artritt; n = antall pasienter med observasjoner ved kontroll; N = totalt antall pasienter; SEM = standardfeil for gjennomsnitt

Dokumentert i kliniske studier og real world data:¹

- XELJANZ er støttet av et omfattende klinisk studieprogram som inkluderer mer enn 23,000 pasienter; tilsvarende mer enn 390,000 pasientårs erfaring innen flere indikasjoner.^{1,25}
- Studert i opptil 9,5 år og er godkjent i 100 land.^{1,25,26}

Konsistent sikkerhetsprofil:^{13,20}

- Forekomsten av alvorlige infeksjoner var sammenlignbar med biologiske DMARDs¹¹
- Insidensen av alvorlige infeksjoner i forbindelse med XELJANZ i fase II, fase III, og forlengelsesstudier var sammenlignbar med det som er rapportert for biologiske DMARDs i denne meta-analysen¹¹
- Sikkerhetsprofilen til pasienter med PsA som ble behandlet med XELJANZ var konsistent med sikkerhetsprofilen til pasienter med RA som ble behandlet med XELJANZ¹

* Indirect comparison of drugs based on studies performed in different populations and at different timepoints.

ORAL Sequel – langtids oppfølgingsstudie i opptil 9,5 år²⁶

- Total eksponering for XELJANZ var 16 291 pasientår
- Sikkerhetsdata rapportert inntil 9,5 år
- Totalt sett avbrøt 52 % av pasientene (24 % på grunn av bivirkninger [AEs] og 4 % på grunn av utilstrekkelig klinisk respons) behandlingen
- Sikkerhetsprofilen forble konsistent med det som er observert i tidligere fase 1, 2, 3 eller LTE studier

Insidensrater (IR) for XELJANZ 5 mg BID av bivirkninger (AE/SAEs; alle årsaker):

Malignancy related	Infection related		Other		
NMSC	0.6	All serious infections	1.9	Composite MACE ^b	0.5
Malignancies excluding NMSC	0.8	Opportunistic infections excl. TB	0.1	Gastrointestinal perforation	0.1
Lymphoma	0.0	Herpes zoster	2.3	Interstitial lung disease	0.2
Melanomas	0.1	Tuberculosis (TB)	0.1	Deep vein thrombosis	0.1
Breast cancer ^a	0.2			Pulmonary embolism	0.1
Lung cancer	0.1				

IR is the number of patients with events per 100 patient-years (95% CI). Xeljanz was dosed in various doses. Above only 5 mg BID as monotherapy or in combination with background csDMARDs (mostly MTX) are shown (N=1123). a: N=927 (Female patients only); b: N=1046.

Vedvarende effekt i opptil 8 år (vist ved ACR20 respons):

ACR20 response, %	1	12	24	36	48	60	72	84	96
Xeljanz 5 mg BID [N=]	70.7 [1114]	77.9 [972]	79.6 [824]	81.8 [730]	78.3 [581]	81.8 [411]	82.0 [339]	82.7 [271]	78.5 [144]

Sikkerhetsdata med aktiv kontrollgruppe:

Studien ORAL Surveillance var en stor (N=4362), randomisert, aktivt kontrollert sikkerhetsovervåkningsstudie etter godkjenning som inkluderte pasienter med revmatoid artritt over 50 år med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer er definert som: nåværende røyker, diagnostisert hypertensjon, diabetes mellitus, familiehistorikk med prematur koronarsykdom, historikk med koronararteriesykdom inkludert historikk med revaskulariserende inngrep, koronar bypass-operasjon, hjerteinfarkt, hjertestans, ustabil angina, akutt koronarsyndrom, samt tilstedeværelse av ekstraartikulær sykdom forbundet med RA, f.eks. noduli, Sjögrens syndrom, anemi pga. kronisk sykdom, lungemanifestasjoner). Pasienter behøvde å være på en stabil dose med metotreksat ved studieoppstart, dosejustering var tillatt underveis i studien.

Pasientene ble randomisert til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to ganger daglig, tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller en TNF-hemmer (TNF-hemmer var enten etanercept 50 mg én gang i uken eller adalimumab 40 mg annenhver uke) i forholdet 1:1:1. De ko-primære endepunktene var fastslått malignitet (unntatt NMSC) og fastslått alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE). Kumulativ forekomst og statistisk vurdering av endepunkter er var blindet. Studien var en hendelsesdrevet studie som også krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to ganger daglig ble stoppet og pasientene ble byttet til 5 mg to ganger daglig på grunn av et doseavhengig signal om hendelser av venøs tromboembolisme. For pasienter i behandlingsarmen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig, ble de innsamlede dataene før og etter dosebyttet analysert i sin opprinnelige randomiserte behandlingsgruppe.

Studien oppfylte ikke kriteriet til ikke-underlegenhet for det primære endepunktet som var sammenligningen av de kombinerte tofacitinibdosene med TNF-hemmer, siden den øvre grenseverdien på 95 % KI for HR oversteg det forhåndsbestemte ikke-underlegenhetkriteriet på 1,8 for fastslått MACE og fastslåtte maligniteter unntatt NMSC.

Endelige resultater er gjengitt nedenfor for MACE, hjerteinfarkt, maligniteter unntatt NMSC, lungekreft og lymfom for hver randomiserte behandlingsarm.

ORAL Surveillance (forts.)

MACE (inkludert hjerteinfarkt):

En økning i ikke-dødelig hjerteinfarkt er observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer.

Insidensrate og hasardratio

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID ^a	Tofacitinib 5+10 mg BID kombinert ^b	THF-alfa- hemmere
Mace ^c				
IR (95% KI) per 100 pasientår	0,91 (0,67 - 1,21)	1,05 (0,78 - 1,38)	0,98 (0,79 - 1,19)	0,73 (0,52 - 1,01)
HR (95% KI) vs TNFi	1,24 (0,81 - 1,91)	1,43 (0,94 - 2,18)	1,33 (0,91 - 1,94)	
Dødelig hjerteinfarkt ^c				
IR (95% KI) per 100 pasientår	0,00 (0,00 - 0,07)	0,06 (0,01 - 0,18)	0,03 (0,01 - 0,09)	0,06 (0,01 - 0,17)
HR (95% KI) vs TNFi	0,00 (0,00 - Inf)	1,03 (0,21 - 5,11)	0,50 (0,10 - 2,49)	
Ikke-dødelig hjerteinfarkt ^c				
IR (95% KI) per 100 pasientår	0,37 (0,22 - 0,57)	0,33 (0,19 - 0,53)	0,35 (0,24 - 0,48)	0,16 (0,07 - 0,31)
HR (95% KI) vs TNFi	2,32 (1,02 - 5,30)	2,08 (0,89 - 4,86)	2,20 (1,02 - 4,75)	

^a Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^b Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

^c Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 60 dager etter behandlingslutt.

Forkortelser: MACE = alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser, MI = hjerteinfarkt (myocardial infarction), TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, Inf = infinity

Følgende prediktive faktorer for utvikling av hjerteinfarkt (dødelig og ikke-dødelig) ble identifisert ved hjelp av en multivariat Cox-modell (backward selection): **alder ≥ 65 år, mann, nåværende eller tidligere røyking, historikk med diabetes og historikk med koronararteriesykdom** (som inkluderer hjerteinfarkt, koronar hjertesykdom, stabil angina pectoris eller koronararterieoperasjoner).

Maligniteter (med unntak av NMSC), inkludert lungekreft og lymfom:

En økning i maligniteter unntatt NMSC, hovedsakelig lungekreft og lymfom, ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmer.

Insidensrate og hasardratio^a

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID ^a	Tofacitinib 5+10 mg BID kombinert ^b	THF-alfa- hemmere
Maligniteter unntatt NMSC				
IR (95% KI) per 100 pasientår	1,13 (0,87 - 1,45)	1,13 (0,86 - 1,45)	1,13 (0,94 - 1,35)	0,77 (0,55 - 1,04)
HR (95% KI) vs TNFi	1,47 (1,00 - 2,18)	1,48 (1,00 - 2,19)	1,48 (1,04 - 2,09)	
Lungekreft				
IR (95% KI) per 100 pasientår	0,23 (0,12 - 0,40)	0,32 (0,18 - 0,51)	0,28 (0,19 - 0,39)	0,13 (0,05 - 0,26)
HR (95% KI) vs TNFi	1,84 (0,74 - 4,62)	2,50 (1,04 - 6,02)	2,17 (0,95 - 4,93)	
Lymfom				
IR (95% KI) per 100 pasientår	0,07 (0,02 - 0,18)	0,11 (0,04 - 0,24)	0,09 (0,04 - 0,17)	0,02 (0,00 - 0,10)
HR (95% KI) vs TNFi	3,99 (0,45 - 35,70)	6,24 (0,75 - 51,86)	5,09 (0,65 - 39,78)	

^a Basert på hendelser som oppstod under eller etter behandlingslutt frem til studien ble avsluttet.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inneholder data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^c Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: NMSC = ikke-melanom hudkreft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall.

Følgende prediktive faktorer for utvikling av maligniteter med unntak av NMSC ble identifisert ved bruk av en multivariat Cox-modell (backward selection): **alder ≥ 65 år og nåværende eller tidligere røyking.**

Se preparatomtale¹ og publikasjon av ORAL Surveillance³³ for mer informasjon om resultater for venøs tromboembolisme, alvorlige infeksjoner, dødelighet og andre hendelser.

SJEKKLISTE TIL FORSKRIVER:

ved behandlingsstart (RA, PsA, AS og JIA)

GRAVIDITET OG AMMING	<input checked="" type="checkbox"/>
ER PASIENTEN GRAVID, ELLER PLANLEGGER HUN Å BLI GRAVID?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Bruk av tofacitinib under graviditet er kontraindisert Fertile kvinner bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med tofacitinib og i minst 4 uker etter siste dose 	
AMMER PASIENTEN, ELLER PLANLEGGER HUN Å AMME?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Bruk av tofacitinib under amming er kontraindisert 	
ELDRE (over 65 år)	
ER DET VURDERT OM DET FINNES ANNEN ALTERNATIV BEHANDLING?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Hos pasienter over 65 år bør tofacitinib bare vurderes dersom det ikke er noen egnet alternativ behandling tilgjengelig, på grunn av høyere insidens av infeksjoner hos eldre 	
MEDISINSK HISTORIE / ANAMNESE	
ER NEDSATT LEVERFUNKSJON PÅVIST HOS PASIENTEN (CHILD PUGH A, B ELLER C)?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C): Tofacitinib skal ikke brukes Moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B): <ul style="list-style-type: none"> o RA, PsA og AS: Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig o JIA: Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig eller vektbasert ekvivalent Lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A): Dosejustering er ikke nødvendig 	
ER NEDSATT NYREFUNKSJON PÅVIST HOS PASIENTEN (BASERT PÅ KREATININCLEARANCE (CrCL))?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL <30 ml/min): <ul style="list-style-type: none"> o RA, PsA og AS: Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig o JIA: Dosen bør reduseres til 5 mg én gang daglig eller vektbasert ekvivalent Lett (CrCL 50-80 ml/min) eller moderat (CrCL 30-49 ml/min) nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig 	
HAR PASIENTEN EN AKTIV INFESJON (INKL. LOKALISERTE INFESJONER)?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Behandling skal ikke initieres hos pasienter med aktiv TB, alvorlige infeksjoner (f.eks. sepsis), eller opportunistiske infeksjoner Risiko og nytte med behandlingen bør vurderes før oppstart med tofacitinib hos pasienter med tilbakevendende infeksjoner, pasienter eksponert for TB, pasienter med tidligere alvorlig/opportunistisk infeksjon, pasienter som har vært i områder med endemisk TB / endemiske mykoser eller har underliggende sykdom som kan predisponere for infeksjon (f.eks. kronisk lungesykdom) 	
ER PASIENTEN UTREDET OG TESTET FOR LATENT ELLER AKTIV TB?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Pasienter bør utredes, testes og eventuelt behandles for latent/aktiv TB i henhold til gjeldende retningslinjer for bruk av tofacitinib 	
ER PASIENTEN INFORMERT OM AT REAKTIVERING AV VIRUS ER SETT HOS PASIENTER SOM BRUKER TOFACITINIB?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Japanske/koreanske pasienter, pasienter som har hatt RA lenge og som tidligere har brukt to eller flere biologiske DMARD-er, pasienter med en ALC < 1000 celler/mm³, eller pasienter behandlet med 10 mg to ganger daglig, kan ha økt risiko for herpes zoster 	
ER PASIENTEN VURDERT OG SCREENET FOR VIRAL HEPATITT I SAMSVAR MED KLINISKE RETNINGSLINJER?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Påvirkningen av tofacitinib på reaktivering av kronisk virushepatitt er ukjent Screening bør utføres i samsvar med kliniske retningslinjer før bruk av tofacitinib 	
HAR PASIENTEN TIDLIGERE HATT DIVERTIKULITT?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Forsiktighet bør utvises ved bruk av tofacitinib 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) 	
ER PASIENTEN OVER 65 ÅR, RØYKER ELLER TIDLIGERE RØYKER, ELLER HAR ANDRE RISIKOFAKTORER FOR KARDIOVASKULÆRE HENDELSER (MACE)?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib bør kun brukes til disse pasientene dersom ingen behandlingalternativer er tilgjengelig Pasienten skal oppfordres til å oppsøke lege dersom de får plutselige sterke brystmerter eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg), kortpustethet, kaldsvette, ørhet eller plutselig svimmelhet 	
ER PASIENTEN OVER 65 ÅR, RØYKER ELLER TIDLIGERE RØYKER, ELLER HAR ANDRE RISIKOFAKTORER FOR MALIGNITETER?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib bør kun brukes til disse pasientene dersom ingen behandlingalternativer er tilgjengelig 	

HAR PASIENTEN NOEN RISIKOFAKTORER FOR VTE?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Risikofaktorer for VTE inkluderer bl.a.: Tidligere VTE, Større kirurgiske inngrep, Immobilisering, Hjerteinfarkt (i løpet av de forutgående 3 månedene), Hjertesvikt, Bruk av hormonelle kombinasjonsantikonseptiva eller HRT, Arvelig koagulasjonsforstyrrelse, Malignitet Andre risikofaktorer for VTE som bør tas med i betraktningen er: Alder, Overvekt (BMI ≥ 30), Diabetes, Hypertensjon, Om pasienter røyker Tofacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, uavhengig av indikasjon og dosering For RA-pasienter med kjente risikofaktorer for VTE bør testing av D-dimer-nivåer vurderes etter ca 12 måneders behandling. Hvis resultatene av D-dimer-testen er ≥ 2x øvre normalgrense, skal det fastslås at kliniske fordeler oppveier risikoene for det tas beslutning om å fortsette behandlingen med tofacitinib 	
ER PASIENTEN INFORMERT OM HVORDAN GJENKJENNE SYMPTOMER PÅ VTE , OG AT HAN/HUN MÅ OPPSØKE LEGE UMIDDELBART DERSOM SYMPTOMER OPPSTÅR?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Pasienten må informeres om å oppsøke lege ved plutselig kortpustethet eller pusteproblemer, brystmerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i ben eller armer, bensmerter eller -ømhøhet, eller rødhet eller misfarging i ben eller armer, når de bruker tofacitinib Pasienter med tegn og symptomer på VTE skal undersøkes umiddelbart, og tofacitinib skal seponeres hos pasienter med mistenkt VTE, uavhengig av dose eller indikasjon 	
SAMTIDIG BEHANDLING MED ANDRE LEGEMIDLER	
BRUKER PASIENTEN BIOLOGISKE LEGEMIDLER ELLER ANDRE POTENTE IMMUNSUPPRESSIVA?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib bør unngås til pasienter i kombinasjon med biologiske legemidler som tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister, interleukin (IL) 1R antagonister, IL 6R-antagonister, monoklonale antistoffer mot CD20, IL-17 antagonister, IL-12/IL-23 antagonister, anti-integriner, selektive kostimulerende modulatorer og potente immunsuppressiva som azatioprin, ciklosporin, 6-merkaptopurin og takrolimus pga. en mulig risiko for økt immunsuppresjon og økt infeksjonsfare 	
LABORATORIEPARAMETRE	
ER DET FORETATT MÅLINGER AV PASIENTENS LYMFOCYTTER, NØYTROFILER OG HEMOGLOBIN?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Det er ikke anbefalt å starte behandling med tofacitinib ved: <ul style="list-style-type: none"> o Lav lymfocytterdi (<0,75 x 10⁹ celler/l) o Lavt absolutt nøytrofiltall (<1,0 x 10⁹ celler/l) o Lavt hemoglobin (<9 g/dl) 	
HAR PASIENTEN FORHØYET ASAT ELLER ALAT?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Forsiktighet bør utvises når det vurderes oppstart med tofacitinib hos pasienter med forhøyet aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) 	
VAKSINASJONER	
HAR PASIENTEN TATT ALLE VAKSINER SOM ER ANBEFALT I GJELDENE VAKSINASJONSPROGRAM?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Før oppstart med tofacitinib anbefales det at alle pasienter tar alle vaksiner som er anbefalt i gjeldende vaksinasjonsprogram. Det er ikke anbefalt å gi levende vaksiner samtidig med tofacitinib. Pasientens pre-eksisterende immunsuppresjon bør tas med i betraktningen når det besluttes om levende vaksiner skal benyttes før oppstart med tofacitinib 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 gis, bør den kun gis 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 tofacitinib, eller i samsvar med gjeldende vaksinasjonsprogram når det gjelder immunmodulerende legemidler som tofacitinib 	
PASIENTSAMTALE	
HAR DU DISKUTERT NYTTE OG RISIKO AV TOFACITINIB MED PASIENTEN? HAR DU UTLEVERT PASIENTKORTET TIL PASIENTEN? HAR DU DISKUTERT BRUKEN AV PASIENTKORTET MED PASIENTEN?	<input type="checkbox"/>

SJEKKLISTE TIL FORSKRIVER:

ved oppfølgingsbesøk (RA, PsA, AS og JIA)

GRAVIDITET	<input checked="" type="checkbox"/>
ER PASIENTEN GRAVID, ELLER PLANLEGGER HUN Å BLI GRAVID?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Bruk av tofacitinib under graviditet er kontraindisert Fertile kvinner bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med tofacitinib og i minst 4 uker etter siste dose 	
AMMER PASIENTEN, ELLER PLANLEGGER HUN Å AMME?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Bruk av tofacitinib under amming er kontraindisert 	
ELDRE (over 65 år)	
ER DET VURDERT OM DET FINNES ANNEN ALTERNATIV BEHANDLING?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> På grunn av økt risiko for alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt og maligniteter hos eldre over 65 år, skal tofacitinib bare vurderes dersom det ikke er noen egnet alternativ behandling tilgjengelig 	
PEDIATRISKE PASIENTER (hos pasienter med JIA)	
HAR PASIENTEN BRUKT TOFACITINIB I 18 UKER UTEN TEGN TIL KLINISK FORBERDING?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> I så fall - vurder hvorvidt behandling bør fortsette eller seponeres (tilgjengelige data tyder på at klinisk forbedring ble observert innen 18 uker etter behandlingsstart med tofacitinib) 	
TEGN OG SYMPTOMER	
HAR PASIENTEN UTVIKLET NOEN RISIKOFAKTORER FOR VTE?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Risikofaktorer for VTE inkluderer bl.a.: Tidligere VTE, Større kirurgiske inngrep, Immobilisering, Hjerteinfarkt (i løpet av de forutgående 3 månedene), Hjertesvikt, Bruk av hormonelle kombinasjonsantikonseptiva eller HRT, Arvelig koagulasjonsforstyrrelse, Malignitet Andre risikofaktorer for VTE som bør tas med i betraktningen er: Alder, Overvekt (BMI ≥ 30), Diabetes, Hypertensjon, Om pasienter røyker Tofacitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, uavhengig av indikasjon og dosering Pasienter med tegn og symptomer på VTE skal undersøkes umiddelbart, og tofacitinib skal seponeres hos pasienter med mistenkt VTE, uavhengig av dose eller indikasjon For RA-pasienter med kjente risikofaktorer for VTE bør testing av D-dimer-nivåer vurderes etter ca 12 måneders behandling. Hvis resultatene av D-dimer-testen er $\geq 2 \times$ øvre normalgrense, skal det fastslås at kliniske fordeler oppveier risikoene før det tas beslutning om å fortsette behandlingen med tofacitinib 	
ER PASIENTEN OVER 65 ÅR, RØYKER ELLER TIDLIGERE RØYKER, ELLER HAR ANDRE RISIKOFAKTORER FOR MALIGNITET?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib bør kun brukes til disse pasientene dersom ingen behandlingsalternativer er tilgjengelig 	
ER PASIENTEN OVER 65 ÅR, RØYKER ELLER TIDLIGERE RØYKER, ELLER HAR ANDRE RISIKOFAKTORER FOR KARDIOVASKULÆRE HENDELSER (MACE)?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib bør kun brukes til disse pasientene dersom ingen behandlingsalternativer er tilgjengelig 	
HAR PASIENTEN NYLIG FÅTT TEGN ELLER SYMPTOMER PÅ INFEKSJON?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Pasienter bør utredes og testes for latent eller aktiv infeksjon når de bruker tofacitinib, i henhold til gjeldende retningslinjer Dersom en ny infeksjon oppstår i løpet av behandlingen, anbefales: <ul style="list-style-type: none"> Avbrudd av behandlingen med tofacitinib Umiddelbar og fullstendig diagnostisk testing tilpasset pasienter med nedsatt immunforsvar, initiering av egnet antimikrobiell behandling og tett oppfølging av pasienten 	

HAR PASIENTEN NYLIG FÅTT TEGN ELLER SYMPTOMER I ABDOMEN?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Pasienter som får nye tegn og symptomer i abdomen bør undersøkes umiddelbart for tidlig identifikasjon av gastrointestinal perforasjon 	
HAR PASIENTEN NYE ELLER FORVERREDE TEGN ELLER SYMPTOMER PÅ INTERSTITIELL LUNGESYKDOM?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Forsiktighet anbefales hos pasienter som tidligere har hatt kronisk lungesykdom, da disse pasientene kan være mer utsatt for infeksjoner. Tilfeller av interstitiell lungesykdom (enkelte med dødelig utfall) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med tofacitinib 	
LABORATORIEPARAMETRE	
ER DET FORETATT MÅLING AV LYMFOCYTTVERDI?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Dersom lymfocytverdien er mellom $0,5$ og $0,75 \times 10^9$ celler/l, med 2 påfølgende verdier i dette området ved rutinetesting, bør behandlingen avbrytes midlertidig inntil ALC-verdien er høyere enn $0,75 \times 10^9$ celler/l. For pasienter som får 5 mg to ganger daglig eller 11 mg depottabletter én gang daglig, bør doseringen avbrytes midlertidig Dersom ALC er høyere enn $0,75 \times 10^9$ celler/l, gjenoppta tofacitinib hvis klinisk relevant Lymfocytverdien bør måles hver 3. måned under behandlingen 	
ER DET FORETATT MÅLING AV NØYTROFITALL?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Dersom ANC er høyere enn $1,0 \times 10^9$ celler/l bør dosen opprettholdes Dersom ANC er $0,5 - 1,0 \times 10^9$ celler/l, med 2 påfølgende verdier i dette området ved rutinetesting, anbefales dosereduksjon eller midlertidig seponering inntil ANC er $> 1,0 \times 10^9$ celler/l. For pasienter som får tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller 11 mg depottabletter én gang daglig bør dosering midlertidig avbrytes Når ANC er høyere enn $1,0 \times 10^9$ celler/l, gjenopptas behandlingen på en klinisk hensiktsmessig måte Dersom ANC er $< 0,5 \times 10^9$ celler/l (bekreftet ved gjentatt testing innen 7 dager) bør behandlingen avsluttes Nøytrofittallet bør måles ved baseline, etter 4 til 8 ukers behandling, og deretter hver 3. måned 	
ER DET FORETATT MÅLING AV HEMOGLOBINVERDI?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Ved reduksjon på ≤ 2 g/dl, og en verdi som er $\geq 9,0$ g/dl bør dosen opprettholdes Ved reduksjon på mer enn 2 g/dl eller en verdi som er lavere enn 8,0 g/dl (bekreftet ved gjentatt testing), anbefales midlertidig seponering inntil hemoglobinverdiene er normalisert Hemoglobin bør overvåkes ved baseline, etter 4 til 8 ukers behandling, og deretter hver 3. måned 	
ER LIPIDPARAMETRE MONITORERT RUTINEMESSIG (DVS. 8 UKER ETTER BEHANDLINGSSTART)?	<input type="checkbox"/>
ER RUTINEMESSIG MÅLING AV LEVERENZYMER UTFØRT?	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Rutinemessig overvåking av leverprøver og umiddelbar undersøkelse av årsaker til økte leverenzzymer er anbefalt for å identifisere mulige tilfeller av legemiddelindusert leverskade Ved mistanke om legemiddelindusert leverskade bør tofacitinib seponeres inntil denne diagnosen er utelukket 	

	VED OPPSTART	4-8 UKER ETTER OPPSTART	HVER 3. MÅNED DERETTER
Lymfocytter	✓		✓
Nøytrofile	✓	✓	✓
Hemoglobin	✓	✓	✓
Lipider		✓*	
Leverenzzymer	✓	Rutinemessig overvåking av leverprøver og umiddelbar undersøkelse av årsaker til økte leverenzzymer	

*8 uker etter behandlingsstart

Xeljanz «Pfizer»

Selektivt immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A A29

DEPOTTABLETTER, filmdrasjerte 11 mg: Hver depottablett inneh.: Tofacitinibisitat tilsv. tofacitinib 11 mg, sorbitol, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), rødt og svart jernoksid (E 172), skjellakk (E 904). TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg og 10 mg: Hver tablett inneh.: Tofacitinibisitat tilsv. tofacitinib 5 mg, resp. 10 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: Begge styrker: Titandioksid (E 171), 10 mg: Indigokarmin aluminiumlakk (E 132), briljantblå FCF aluminiumlakk (E 133).

DOSERING:

Behandlingen skal initieres og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnostisering og behandling av indiserte tilstander. **Revmatoid artritt (RA) og psoriasisartritt (PsA):** Tabletter: Anbefalt dose er 5 mg to ganger daglig (BID) Depottabletter: Anbefalt dose er 11 mg én gang daglig (OD). **Ankyloserende spondylitt (AS):** Anbefalt dose er 5 mg BID. Ved manglende klinisk bedring innen 16 uker, bør fortsatt behandling vurderes grundig. **Ulcerøs kolitt (UC):** Induksjonsbehandling: Anbefalt dose er 10 mg BID i 8 uker. Ved uopnådd adekvat terapeutisk nytte ved uke 8, kan induksjonsdosen forlenges i 8 uker (totalt 16 uker), etterfulgt av vedlikeholdsdose på 5 mg BID. Avbryt induksjonsbehandling ved manglende terapeutisk nytte innen uke 16. Vedlikeholdsbehandling: Anbefalt dose er 5 mg BID. Laveste effektive døgndose brukes alltid. **Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) og juvenil psoriasisartritt (JPsA)** (barn og ungdom 2-18 år): Som monoterapi eller i kombinasjon med MTX. Anbefalt dose basert på vekt. **Dosejustering:** Midlertidig seponering kan være nødvendig ved doserelaterte unormale funn i laboratorieprøver, inkl. lymfopeni, nøytropeni og anemi. Alvorlighetsgrad avgjør midlertidig eller permanent seponering. Se fullstendig SPC for dosejusteringer.

VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON:

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktiv tuberkulose, alvorlige infeksjoner som sepsis, eller opportunistiske infeksjoner. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Graviditet og amming. **Interaksjoner:** Tofacitinibeksponering økes ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere eller ett eller flere legemidler som gir både moderat CYP3A4-hemming og kraftig CYP2C19-hemming. Se Dosering. Tofacitinibeksponering reduseres ved samtidig bruk av potente CYP-induktorer, og anbefales ikke. Det er ikke sannsynlig at hemmere av kun CYP2C19 eller P-gp vil endre farmakokinetikken til tofacitinib signifikant. **Forsiktighetsregler:** Pasienter >65 år: Bør kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige, pga. økt risiko for alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt og maligniteter. Venøs tromboembolisme (VTE): Brukes med forsiktighet ved risikofaktorer for VTE.

UTVALGTE BIVIRKNINGER:

Vanlige: Anemi, abdominalsmerter, diaré, kvalme, oppkast, fatigue, feber, perifert ødem, bronkitt, faryngitt, herpes zoster, influensa, nasofaryngitt, pneumoni, sinusitt, urinveisinfeksjon, hypertensjon, hoste, artralgi, hodepine. **Mindre vanlige:** Hjerteinfarkt, VTE, Ikke-melanom hudkreft, lungekreft. **Sjeldne:** Alvorlige infeksjoner, lymfom.

Pris: 11 mg: 28 stk.1 (blister) kr. 8965,10. Tabletter: 5 mg: 56 stk.1 (blister) kr. 8965,10. 182 stk.1 (blister) kr. 29054,90. 10 mg: 56 stk. (blister) kr. 17156,00.

Se SPC Xeljanz for utfyllende informasjon.

Det er viktig at du:

- Deler ut pasientkortet til hver pasient som får forskrevet XELJANZ
- Minner pasientene på å bruke pasientkortet
- Drøfter risikoene med hver enkelt pasient og forsikrer deg om at pasienten forstår de potensielle risikoene ved behandlingen
- Minner pasientene på at de alltid bør ha med seg pasientkortet, spesielt når de skal til legekontroll 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



Pasientkort og annet materiell kan bestilles på www.xeljanz.no

1. Xeljanz preparatomtale (SPC), 15.11.2021
2. Dowty ME et al. Drug Metab Dispos 2014; 42(4): 759–773
3. O'Shea JJ et al. Annu Rev Med 2015; 66:311–328
4. Clark JD et al. J Med Chem 2014;57:5023–5038
5. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2013;65(3):559–570
6. Boland BS et al. Gastro Clin North Am 2014; 43(3): 603–617
7. Waldburger JM et al. Arthritis Res Ther 2009;11(1):206
8. Aga AB, Haavardsholm EA, Nasjonal veileder i Revmatologi; Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge, Versjon 0.15, 15.10.2021, legeföreningen.no
9. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–15
10. Gossec L, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:700–712
11. Strand V et al. Arthritis Res Ther 2015 Dec 15;17:362
12. Cohen SB et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–10
13. Curtis JR et al. Ann Rheum Dis 2016;75(5):831–841
14. Fleischmann R et al. N Engl J Med. 2012;367:495–507
15. Burmester G et al. Lancet. 2013;381:451–460
16. Kremer J et al. Ann Intern Med. 2013;159(4):253–261
17. Van Vollenhoven RF et al. N Engl J Med. 2012;367:508–519
18. Lee EB et al. N Engl J Med 2014;370(25):2377–86,(suppl:p33)
19. Fleischmann R et al. Lancet. 2017; 390:457–68
20. Curtis JR et al. Clin Rheumatol 2017;36:683–688
21. Tanaka Y et al. Mod Rheumatol 2013;23:415–424
22. Feist E et al. Rheumatology 2013;52:1352–1357
23. Mease P et al. N Engl J Med 2017; 377: 1537–1550
24. Gladman D et al. N Engl J Med 2017; 377: 1525–1536
25. PSUR (Periodic Safety Update Report), Nov 2021
26. Wollenhaupt et al. Arthritis Research & Therapy 2019;21:89
27. Goodman S. M. et al. The Journal of Arthroplasty 2017; 32(9):2628–2638
28. LIS-2006a og 2006b TNF BIO Anbefalinger, sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio
29. Ward MM et al. Arthritis Care & Research 2019; 71(10): 1285–1299
30. Stray H, Utredning, behandling og oppfølging av AS, Jan 2017, legeföreningen.no
31. Van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2017;76:978–991
32. nyemetoder.no
33. Ytterberg SR et al. N Engl J Med 2022;386:316–26

Kontakt Pfizer (tlf. 67 52 61 00) dersom du ønsker flere eksemplarer av pasientkort eller annet opplæringsmaterieil, eller last ned fra www.felleskatalogen.no

XELJANZ:

- *Små-molekylært (ikke-biologisk) legemiddel i tablettform*
- *Virker intracellulært ved primært å hemme JAK1/3¹*
- *Den eneste JAK-hemmeren som er godkjent for både RA, PsA, AS, JiA og UC¹*
- *Rask effekt allerede etter 2 uker og vedvarende effekt i opptil 9,5 år vist hos RA-pasienter^{1,12}*
- *Konsistent sikkerhetsprofil over 3 år innenfor PsA og opptil 9,5 år innenfor RA^{1,23,26}*



Pfizer AS
Postboks 3, 1324 Lysaker
Tlf: 67 52 61 00

www.xeljanz.no