

PRAKTISK BRUKERVEILEDNING

GASTROENTEROLOGI - FEBRUAR 2022



ULCERØS KOLITT (UC)¹

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



Xeljanz:

| | |
|----------------------------------------------|----|
| Virkningsmekanisme | 3 |
| Dosering og administrasjon | 4 |
| • Dosejustering | 5 |
| Før administrering | 6 |
| • Kontraindikasjoner | 6 |
| • Følgende bør tas i betraktning | 6 |
| • Interaksjoner | 7 |
| Overvåking og oppfølging | 8 |
| • Laboratorieovervåking | 8 |
| • Lymfocytter, nøytrofile og hemoglobin | 9 |
| • Lipider | 10 |
| • Leverenzymmer – Leverfunksjon | 11 |
| • CrCl-verdier – Nyrefunksjon | 12 |
| Bivirkninger | 13 |
| Forsiktighetsregler | 14 |
| • Eldre | 14 |
| • Kombinasjon med andre behandlinger | 14 |
| • Venøs tromboembolisme (VTE) | 15 |
| • Alvorlige infeksjoner | 17 |
| • Kardiovaskulære hendelser | 19 |
| • Maligniteter | 20 |
| • Tuberkulose (TB) | 21 |
| • Reaktivering av virus / Vaksinerings | 22 |
| • Annet | 23 |
| Kliniske studier | 25 |
| • Oversikt av UC-studier | 25 |
| • OCTAVE induksjonsstudie 1&2 | 26 |
| • OCTAVE vedlikeholdsstudie | 28 |
| • OCTAVE open | 30 |
| • Helse- og livskvalitet | 32 |
| Langtidsdata | 33 |
| • Sikkerhet og effekt | 33 |
| • ORAL Surveillance | 34 |
| Retningslinjer | 37 |
| • ECCO Guidelines – UC | 37 |
| Sjekkliste til forskriver – behandlingsstart | 38 |
| Sjekkliste til forskriver – oppfølgingsbesøk | 40 |
| Felleskatalogtekst | 42 |
| Referanser | 43 |

XELJANZ har også indikasjon innen revmatoid artritt, psoriasis-artritt, ankyloserende spondylitt og juvenil idiopatisk artritt.

For nærmere informasjon, se preparatomtale.

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

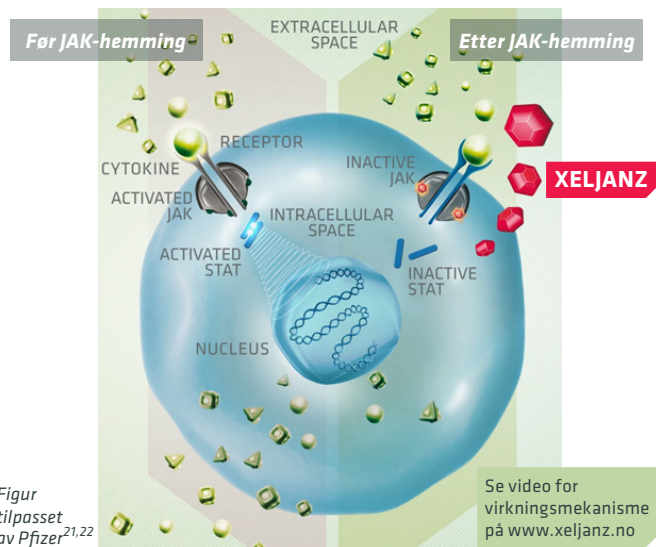
XELJANZ er en peroral, småmolekylær behandling som hemmer Januskinase (JAK) - signalveier³, ved å hemme signaleringen av proinflammatoriske cytokiner, og dermed hemmer inflammasjon.^{4,5}

- I enzymanalyser hemmer XELJANZ: JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad Tyk2.¹
- Hemming av JAK1 og JAK3 med XELJANZ 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 immunogene siden det er et lite molekyl (ikke-biologisk).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 UC^{3,7}
3. Redusert cytokinproduksjon reduserer rekruttering av flere immunceller til tarmslimhinnen⁷









Figur tilpasset av Pfizer^{21,22}

Se video for virkningsmekanisme på www.xeljanz.no

Oral administrering

- XELJANZ fås i 5 mg og 10 mg tabletter¹
- XELJANZ tas oralt, med eller uten mat
- Ved svelgevansker, kan tablettene knuses og tas med vann

Den anbefalte dosen er 10 mg gitt oralt to ganger daglig i 8 uker for induksjon og 5 mg gitt to ganger daglig for vedlikehold (morgen og kveld).

| XELJANZ standard dosering |  Før kl. 12 |  Etter kl. 12 |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Induksjon: 10 mg to ganger daglig i 8 uker* |  |  |
| Vedlikehold: 5 mg to ganger daglig [†] |  |  |

Rask absorpsjon hos friske mennesker med max plasmakonsentrasjon rundt en time etter tablettinntak, med en halveringstid på ca. 3 timer.^{1,2}

Styrker og pakningsstørrelser¹

| Styrke | Pakningstørrelse |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 mg | 28-dagers eske med 4 blisterbrett (56 tabletter) |
| 5 mg: | 28-dagers eske med 4 blisterbrett (56 tabletter) 91-dagers eske med 13 blisterbrett (182 tabletter) |



Illustrasjon av 5 mg pakningen (eksempel)

Lagring og håndtering¹

- Kan oppbevares ved romtemperatur
- Oppbevares i blister for å beskytte mot fuktighet

Dosejustering

Dosejustering kan være nødvendig ved manglende effekt, gjentatt behandling, legemiddelinteraksjoner og unormale funn i laboratorieprøver.¹

Ved induksjonsbehandling

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

Ved vedlikeholdsbehandling

† Den anbefalte dosen for vedlikeholdsbehandling er 5 mg XELJANZ gitt oralt to ganger daglig. XELJANZ 10 mg to ganger daglig for vedlikeholdsbehandling anbefales ikke hos pasienter med ulcerøs kolitt som har kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, med mindre det ikke er noen egnet alternativ behandling tilgjengelig.

For pasienter med ulcerøs kolitt som ikke har økt risiko for venøs tromboembolisme, kan XELJANZ 10 mg oralt to ganger daglig vurderes hvis pasienten opplever en reduksjon i respons på XELJANZ 5 mg to ganger daglig og ikke viste respons på alternative behandlinger for ulcerøs kolitt, som tumornekrosefaktorhemmer (TNF-hemmer). XELJANZ 10 mg to ganger daglig for vedlikeholdsbehandling bør brukes i et så kort tidsrom som mulig. Det bør alltid brukes den laveste effektive dosen som er nødvendig for å opprettholde respons. Hos pasienter som har respondert på behandling med XELJANZ, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Ved gjentatt behandling

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

Midlertidig seponering og avslutning av behandling

Dersom en pasient får en alvorlig infeksjon skal behandling med XELJANZ seponeres midlertidig frem til infeksjonen er under kontroll. Midlertidig seponering kan være nødvendig for å håndtere doserelaterte unormale funn i laboratorieprøver, inkludert lymfopeni, nøytropeni og anemi (se side 8).

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 15).

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 til bruk ved behandlingsstart (se side 34-35).

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.

Total daglig dose med XELJANZ 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), som følger:

- reduseres til 5 mg én gang daglig hos pasienter som får 5 mg to ganger daglig.

- reduseres til 5 mg to ganger daglig hos pasienter som får 10 mg to ganger daglig

XELJANZ 11 mg depottablett inneholder sorbitol. Tilleggseffekt 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 | Laborieverdi | Anbefaling |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lymfocytter Ved baseline, hver 3. måned | ALC $\geq 0,75 \times 10^9$ celler/l | Dosen kan opprettholdes |
| | ALC $0,5-0,75 \times 10^9$ celler/l (bekreftet ved test nr. 2) | Pasienter som får XELJANZ 10 mg BID bør doseringen reduseres til 5 mg BID. Pasienter som får XELJANZ 5 mg BID bør doseringen seponeres. Dosen gjenoppptas 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 kan opprettholdes |
| | ALC $0,5-0,75 \times 10^9$ celler/l (bekreftet ved test nr. 2) | Pasienter som får XELJANZ 10 mg BID bør doseringen reduseres til 5 mg BID. Pasienter som får XELJANZ 5 mg BID bør doseringen seponeres. Dosen gjenoppptas når ANC er $>1,0 \times 10^9$ celler/l. |
| | ANC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l (bekreftet ved gjentatt test innen 7 dager) | Behandlingen bør avsluttes |
| Hemoglobin Ved baseline, etter 4-8 uker, deretter hver 3. måned | Reduksjon på ≤ 2 g/dl, og en verdi $\geq 9,0$ g/dl | Dosen kan opprettholdes |
| | Reduksjon > 2 g/dl, eller en verdi $< 8,0$ 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 |
| Leverenzym Rutinmessig overvåking | NA | Etter initiering anbefales rutinemessig overvåking av levertester og umiddelbar undersøkelse av årsak til ev. forhøyede verdier for å identifisere mulige tilfeller av legemiddelindusert leverskade |

ALC = Absolute Lymphocyte Count (Absolutt lymfocytall), ANC = Absolute Neutrophil Count (Absolutt nøytrofital), NA = Not applicable (ikke relevant), BID = 2x daglig

Lymfocytter:

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

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

I langtidsikkerhetspopulasjonen 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 langtidsikkerhetspopulasjonen 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

Endringene i ANC som ble observert i kliniske studier av XELJANZ ved UC tilsvarte endringene som ble observert i kliniske studier av RA.

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

Hemoglobin:

Behandling med XELJANZ er forbundet med reduksjon i hemoglobinnivå.

I de kliniske studiene av XELJANZ ved UC, inkludert langtidsikkerhetspopulasjonen (opptil 4,4 års behandling) er det ikke påvist en signifikant reduksjon i hemoglobin. 1,2% av pasientene måtte avslutte behandlingen på grunn av to gjentatte målinger som viste hemoglobin under 8,0 g/dl eller en reduksjon $>30\%$ fra oppstart.¹⁸

Endringer i lipidparametre:

Behandling med XELJANZ er forbundet med økninger i lipidparametre som totalkolesterol, LDL-kolesterol (lipoproteiner med lav tetthet) og HDL-kolesterol (lipoproteiner med høy tetthet). Måling av lipidparametre bør utføres 8 uker etter initiering av XELJANZ-behandling.

Endringer i lipidparametre fra baseline til avslutning av induksjonsbehandling (8 uker; OCTAVE Induction 1/2) er oppsummert nedenfor:¹⁹

- Gjennomsnittlig LDL-kolesterol økte ved uke 8 med 16 %/21 % i XELJANZ-armen på 10 mg to ganger daglig
- Gjennomsnittlig HDL-kolesterol økte ved uke 8 med 25 %/26 % i XELJANZ-armen på 10 mg to ganger daglig
- Gjennomsnittlig LDL-HDL-kolesterol-ratio var hovedsakelig uendret hos pasienter som ble behandlet med XELJANZ

Det var bare mindre endringer i nivåer av LDL- og HDL-kolesterol i løpet av vedlikeholdsbehandlingen med XELJANZ 5 mg eller 10 mg to ganger daglig.

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.

Endringene i lipider som ble observert i kliniske studier av XELJANZ ved UC tilsvarte endringene som ble observert i kliniske studier av RA.

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 ikke observert i de kliniske studiene av XELJANZ 5 mg eller 10 mg to ganger daglig ved UC, inkludert langtidssikkerhetspopulasjonen (inntil 4,4 års behandling).

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 seponeres 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.

Endringene i leverenzymmer som ble observert i kliniske studier av XELJANZ ved UC tilsvarte endringene som ble observert i kliniske studier av RA.

Dosejusteringer for pasienter med nedsatt leverfunksjon:

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

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (**Child Pugh B**): For pasienter som får XELJANZ 10 mg to ganger daglig bør doseringen reduseres til 5 mg to ganger daglig. For pasienter som får XELJANZ 5 mg to ganger daglig bør doseringen reduseres til 5 mg en gang daglig.

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 XELJANZ.

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).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl <30 ml/min): For pasienter som får XELJANZ 10 mg to ganger daglig bør doseringen reduseres til 5 mg to ganger daglig. For pasienter som får XELJANZ 5 mg to ganger daglig bør doseringen reduseres til 5 mg en gang daglig. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør fortsette med redusert dose 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:

Ulcerøs kolitt:

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk XELJANZ 10 mg to ganger daglig i induksjonsstudiene var hodepine, nasofaryngitt, kvalme og artralgi.

I induksjons- og vedlikeholdsstudiene, i både XELJANZ og placebobehandlingsgruppene, var de vanligste kategoriene av alvorlige bivirkninger gastrointestinale sykdommer og infeksjoner, og de vanligste alvorlige bivirkningene var forverring av UC.

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos pasienter med UC, og som ble behandlet med XELJANZ, var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen for XELJANZ i RA-indikasjonen.

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 kontrollerte kliniske studier var hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, 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.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Utvalgte bivirkninger er beskrevet mer under Forsiktighetsregler; blant annet:

- Venøs tromboembolisme (se side 15-16)
- Alvorlige infeksjoner (se side 17-18)
- Kardiovaskulære hendelser og maligniteter (se side 19-20)
- Reaktivering av virus (se side 22)

Mistenkte bivirkninger bør meldes via:

www.relis.no/meldeskjema

eller til www.legemiddelverket.no/meldeskjema

Eldre/Kombinasjonsbehandlinger

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 (VTE)

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 10 mg to ganger daglig for vedlikeholdsbehandling anbefales ikke hos pasienter med UC som har kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme, med mindre det ikke er noen egnet alternativ behandling tilgjengelig.

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.

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 hazardratio (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.

Ulcerøs kolitt:

I den pågående forlengelsesstudien for UC er det observert tilfeller av LE og DVT hos pasienter som får XELJANZ 10 mg to ganger daglig og har underliggende risikofaktor(er) for VTE.

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 8-9).

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

Ulcerøs kolitt:

I kliniske studier av UC var insidensrater og typer av alvorlige infeksjoner generelt i samsvar med det som ble rapportert i kliniske studier av RA med grupper som fikk XELJANZ som monoterapi.

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 34-36).

**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 34-36 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 34-36 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.

Oversikt av UC-studier

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 behandlingsoalternativer 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:

Sikkerhet og effekt av XELJANZ til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv UC (Mayo skår 6 til 12 med endoskopisubskår ≥ 2 og rektalblødningssubskår ≥ 1) ble vurdert i tre dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte multisisiterstudier: to identiske induksjonsstudier (OCTAVE Induction 1 og OCTAVE Induction 2), fulgt av en vedlikeholdsstudie (OCTAVE Sustain).¹²

| OCTAVE | | | |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Induction 1 | Induction 2 | Sustain |
| Behandlingsgruppe (randomiseringsratio) | Xeljanz 10 mg BID: Placebo (4:1) | | Xeljanz 5 mg BID: Xeljanz 10 mg BID: Placebo (1:1:1) |
| N | 598 | 541 | 593 |
| Studievarighet | 8 uker | 8 uker | 52 uker |
| Primært effektendepunkt | Remisjon | Remisjon | Remisjon |
| Viktigste sekundære effektendepunkter | Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen | Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen | Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen. Varig kortikosteroidfri remisjon blant pasienter som var i remisjon ved baseline. |
| Tidligere behandlingssvikt med TNFi | 51,3% | 52,1% | 44,7% |
| Tidligere behandlingssvikt med kortikosteroid | 74,9% | 71,3% | 75% |
| Tidligere behandlingssvikt med immunsuppressiva | 74,1% | 69,5% | 69,6% |
| Kortikosteroid-bruk ved baseline | 45,5% | 46,8% | 50,3% |

BID=to ganger daglig; TNFi=tumornekrosefaktorhemmer

I en post hoc analyse av induksjonsstudiene over, ble det vist rask effekt på symptomer hos pasienter innen 3 dager.¹² Se øvrige resultater fra studiene på side 26-33.¹³

OCTAVE Induksjonsstudie 1 & 2

OCTAVE Induction 1 and 2:

Andel pasienter som oppfylte effektendepunkter i uke 8:

| OCTAVE Induction Study 1 | | | | |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| Endepunkt | Sentral endoskopiavlesning | | Lokal endoskopiavlesning | |
| | Placebo | Xeljanz 10 mg BID | Placebo | Xeljanz 10 mg BID |
| N | 122 | 476 | 122 | 476 |
| Remisjon ^a | 8,2% | 18,5% [†] | 11,5% | 24,8% [†] |
| Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^b | 15,6% | 31,3% [†] | 23,0% | 42,4% |
| Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c | 1,6% | 6,7% [†] | 2,5% | 10,9% [†] |
| Klinisk respons ^d | 32,8% | 59,8%* | 34,4% | 60,7%* |

| OCTAVE Induction Study 2 | | | | |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| Endepunkt | Sentral endoskopiavlesning | | Lokal endoskopiavlesning | |
| | Placebo | Xeljanz 10 mg BID | Placebo | Xeljanz 10 mg BID |
| N | 112 | 429 | 112 | 429 |
| Remisjon ^a | 3,6% | 16,6% [†] | 5,4% | 20,7% [†] |
| Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^b | 11,6% | 28,4% [†] | 15,2% | 36,4%* |
| Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c | 1,8% | 7,0% [†] | 0,0% | 9,1% [†] |
| Klinisk respons ^d | 28,6% | 55,0%* | 29,5% | 58,0%* |

* $p < 0,0001$; $† p < 0,001$; $‡ p < 0,05$; N=antall pasienter; BID=to ganger daglig

- a. Primært endepunkt: Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en Mayo skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningsubskår på 0.
 b. Viktigste sekundære endepunkt: Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som Mayo endoskopisubskår på 0 (normal eller inaktiv sykdom) eller 1 (erytem, redusert vaskulært mønster).
 c. Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som en Mayo endoskopisubskår på 0.
 d. Klinisk respons ble definert som en reduksjon fra baseline i Mayo skår på ≥ 3 poeng og $\geq 30\%$, med en medfølgende reduksjon i subskår for rektal blødning på ≥ 1 poeng eller absolutt subskår for rektal blødning på 0 eller 1.

Så tidlig som i uke 2, og ved hvert besøk deretter ble signifikante forskjeller observert mellom XELJANZ 10 mg BID og placebo i endringen fra baseline i rektal blødning og avføringsfrekvens, samt partiell Mayo skår.

Andel pasienter som tilfredsstilte primære og viktigste sekundære effektendepunkter i uke 8 av behandlingsundergrupper med TNF hemmer (sentral endoskopiavlesning):

| OCTAVE Induction Study 1 | | |
|---------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
| Endepunkt | Placebo | Xeljanz 10 mg BID |
| N | 122 | 476 |
| Remisjon ^a | | |
| Med tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer | 1,6% (1/64) | 11,1% (27/243) |
| Uten tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer ^b | 15,5% (9/58) | 26,2% (61/233) |
| Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c | | |
| Med tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer | 6,3% (4/64) | 22,6% (55/243) |
| Uten tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer ^b | 25,9% (15/58) | 40,3% (94/233) |

| OCTAVE Induction Study 2 | | |
|---------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Endepunkt | Placebo | Xeljanz 10 mg BID |
| N | 112 | 429 |
| Remisjon ^a | | |
| Med tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer | 0,0% (0/60) | 11,7% (26/222) |
| Uten tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer ^b | 7,7% (4/52) | 21,7% (45/207) |
| Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c | | |
| Med tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer | 6,7% (4/60) | 21,6% (48/222) |
| Uten tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer ^b | 21,3% (9/52) | 35,7% (74/207) |

BID=to ganger daglig; TNF=tumornekrosefaktor; N=antall pasienter

- a. Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en Mayo skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningsubskår på 0.
 b. Inkludert TNF hemmer-naive pasienter
 c. Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som Mayo endoskopisubskår på 0 (normal eller inaktiv sykdom) eller 1 (erytem, redusert vaskulært mønster).

I begge undergrupper av pasienter, med eller uten tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer, oppnådde en større andel pasienter remisjon og forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ved uke 8 ved behandling med XELJANZ 10 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo. Denne behandlingsforskjellen var konsistent mellom de 2 undergruppene.

OCTAVE vedlikeholdsstudie

OCTAVE Sustain:

Andel pasienter som tilfredsstillte effektendepunkter i uke 52:

| Behandlingsgruppe | Sentral endoskopiavlesning | | | Lokal endoskopiavlesning | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|
| | Placebo | Xeljanz 5 mg BID | Xeljanz 10 mg BID | Placebo | Xeljanz 5 mg BID | Xeljanz 10 mg BID |
| N | 198 | 198 | 197 | 198 | 198 | 197 |
| Remisjon ^a | 11,1% | 34,3%* | 40,6%* | 13,1% | 39,4% | 47,7% |
| Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ^b | 13,1% | 37,4%* | 45,7%* | 15,7% | 44,9% | 53,8% |
| Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ^c | 4,0% | 14,6%** | 16,8%* | 5,6% | 22,2% | 29,4% |
| Vedlikehold av klinisk respons ^d | 20,2% | 51,5%* | 61,9% | 20,7% | 51,0% | 61,4% |
| Remisjon blant pasienter som var i remisjon ved baseline ^{a,f} | 10,2% | 46,2%* | 56,4% | 11,9% | 50,8% | 65,5% |
| Varig remisjon uten kortikosteroider ved både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baseline ^{e,f} | 5,1% | 35,4%* | 47,3% | 11,9% | 47,7% | 58,2% |
| Remisjon uten kortikosteroider blant pasienter som fikk kortikosteroider ved baseline ^{a,g} | 10,9% | 27,7% | 27,6% | 13,9% | 32,7% | 31,0% |

Pasienter som fullførte 8 uker i 1 av induksjonsstudiene, og som oppnådde klinisk respons, ble randomisert på nytt i OCTAVE Sustain. 179 av 593 (30,2%) pasienter var i remisjon ved baseline av OCTAVE Sustain.

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,001$; $\dagger p < 0,05$ for Xeljanz versus placebo; **N**=antall pasienter; **BID**=to ganger daglig; **TNFi**=tumornekrosefaktorhemmer

- Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en Mayo skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningssubskår på 0.
- Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som Mayo endoskopisubskår på 0 (normal eller inaktiv sykdom) eller 1 (erytem, redusert vaskulært mønster).
- Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som en Mayo endoskopisubskår på 0.
- Vedlikehold av klinisk respons ble definert ved reduksjon fra induksjonsstudien (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) i Mayo skår fra baseline på ≥ 3 poeng og $\geq 30\%$, med en medfølgende reduksjon i rektalblødningssubskår på ≥ 1 poeng eller rektalblødningssubskår på 0 eller 1. Pasienter måtte vise klinisk respons ved baseline av vedlikeholdsstudien OCTAVE Sustain.
- Varig remisjon uten kortikosteroider ble definert som å være i remisjon og ikke ta kortikosteroider i minst 4 uker før besøket i både uke 24 og uke 52.
- $N=59$ for placebo, $N=65$ for XELJANZ 5 mg BID, $N=55$ XELJANZ 10 mg BID.
- $N=101$ for placebo, $N=101$ for XELJANZ 5 mg BID, $N=87$ XELJANZ 10 mg BID..

Det primære endepunktet i OCTAVE Sustain var andelen pasienter i remisjon i uke 52. De 2 viktigste sekundære endepunktene var andelen pasienter med forbedring av endoskopisk utseende i uke 52, og andelen pasienter med varig remisjon uten kortikosteroider i både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baseline av OCTAVE Sustain.

En signifikant større andel pasienter i behandlingsgruppene med XELJANZ 5 mg BID og XELJANZ 10 mg BID oppnådde følgende endepunkter i uke 52 sammenlignet med placebo: remisjon, forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen, normalisering av endoskopisk utseende av slimhinnen, vedlikehold av klinisk respons, remisjon blant pasienter som var i remisjon ved baseline og varig remisjon uten kortikosteroider i både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baseline.

OCTAVE Sustain forts:

Andel pasienter som tilfredsstillte de primære og viktigste sekundære effektendepunktene i uke 52 av behandlingsundergruppe med TNF hemmer (OCTAVE Sustain, sentral endoskopisk avlesning).

| OCTAVE Sustain | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| Endepunkt | Placebo | Xeljanz 5 mg BID | Xeljanz 10 mg BID |
| N | 198 | 198 | 197 |
| Remisjon^a | | | |
| Med tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer | 11,2% (10/89) | 24,1% (20/83) | 36,6% (34/93) |
| Uten tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer ^b | 11,0% (12/109) | 41,7% (48/115) | 44,2% (46/104) |
| Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen^c | | | |
| Med tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer | 12,4% (11/89) | 30,1% (25/83) | 39,8% (37/93) |
| Uten tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer ^b | 13,8% (15/109) | 42,6% (49/115) | 51,0% (53/104) |
| Varig remisjon uten kortikosteroider i både uke 24 og uke 52 blant pasienter som var i remisjon ved baselene^d | | | |
| Med tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer | 4,8% (1/21) | 22,2% (4/18) | 38,9% (7/18) |
| Uten tidligere behandlingssvikt med TNF hemmer ^b | 5,3% (2/38) | 40,4% (19/47) | 51,4% (19/37) |

N=antall pasienter; BID=to ganger daglig; TNF=tumornekrosefaktor

a. Remisjon ble definert som klinisk remisjon (en Mayo skår ≤ 2 uten individuell subskår > 1) og rektalblødningsubskår på 0.

b. Inkludert TNF hemmer-naive pasienter

c. Forbedring av endoskopisk utseende av slimhinnen ble definert som Mayo endoskopisubskår på 0 (normal eller inaktiv sykdom) eller 1 (erytem, redusert vaskulært mønster).

d. Varig remisjon uten kortikosteroider ble definert som å være i remisjon og ikke ta kortikosteroider i minst 4 uker før besøket i både uke 24 og uke 52.

Andel pasienter i begge XELJANZ gruppene som hadde behandlingssvikt var lavere sammenlignet med placebo på alle tidspunkter så tidlig som uke 8, det første tidspunktet da behandlingssvikt ble vurdert.

Se figur 2 i preparatomtale for kurve som viser tid til behandlingssvikt i OCTAVE Sustain.

Åpen forlengelsesstudie (OCTAVE Open):

Sikkerhet og effekt av XELJANZ er vurdert i en langvarig åpen forlengelsesstudie (OCTAVE Open). Pasienter som fullførte en av induksjonsstudiene, men som ikke oppnådde klinisk respons, eller pasienter som fullførte eller trakk seg tidlig på grunn av behandlingssvikt i vedlikeholdsstudien, kunne delta i OCTAVE Open.

Etter 8 uker med XELJANZ 10 mg BID i OCTAVE Open oppnådde 53 % (155/293) av pasientene klinisk respons, og 14 % (42/293) av pasientene oppnådde remisjon.

Pasienter fra induksjonsstudiene som ikke oppnådde klinisk respons etter 8 uker i OCTAVE Open, måtte avbryte behandlingen.

Pasienter som oppnådde klinisk respons i én av induksjonsstudiene med XELJANZ 10 mg BID, men som fikk behandlingssvikt etter en dosereduksjon til XELJANZ 5 mg BID, eller etter behandlingsavbrudd i OCTAVE Sustain (f.eks. at de ble randomisert til placebo), fikk dosen økt til XELJANZ 10 mg BID i OCTAVE Open.

Etter 8 uker med XELJANZ 10 mg BID i OCTAVE Open ble remisjon oppnådd hos 35 % (20/58) av pasientene som fikk XELJANZ 5 mg BID i OCTAVE Sustain, og hos 40 % (40/99) av pasientene med doseringsavbrudd i OCTAVE Sustain. Ved måned 12 i OCTAVE Open oppnådde henholdsvis 52 % (25/48) og 45 % (37/83) av disse pasientene remisjon.

Ved måned 12 i studien OCTAVE Open forble 74 % (48/65) av pasientene, som oppnådde remisjon ved slutten av studien OCTAVE Sustain ved behandling med XELJANZ 5 mg eller 10 mg BID, i remisjon mens de fikk XELJANZ 5 mg BID.

En nyere analyse har evaluert effektiviteten og sikkerheten ved reduksjon og økning av XELJANZ-dosen i OCTAVE Open.²⁴ Etter dosereduksjon (pasienter i remisjon) hadde 84,1 % (53/63) av pasientene opprettholdt klinisk respons og 74,6% (47/63) opprettholdt remisjon ved måned 12. Etter doseøkning (pasienter med tapt klinisk respons) hadde 64,9% (37/57) av pasientene gjenoppnådd klinisk respons og 49,1% (28/57) var i remisjon ved måned 12. Forekomst av herpes zoster med doseøkning (7,6/100 pasientår) var numerisk høyere enn generelt i UC-studieprogrammet.

Helse og livskvalitet

Helse- og livskvalitetsrelaterte resultater:

I induksjonsstudiene viste XELJANZ 10 mg BID viste større forbedring fra baseline sammenlignet med placebo i skår for fysisk komponent sammendrag (PCS) og psykisk komponent sammendrag (MCS), og i alle åtte områdene av SF-36. I vedlikeholdsstudien var det en lenger varighet av forbedringene ved XELJANZ 5 mg BID eller XELJANZ 10 mg BID sammenlignet med placebo i PCS og MCS skår, og i alle åtte områdene av SF 36 i uke 24 og uke 52.

Ved uke 8 ga XELJANZ 10 mg BID større forbedring i totalskår sammenliknet med placebo, og i skår i alle de fire områdene i spørreskjemaet om inflammatorisk tarmsykdom (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (tarmsymptomer, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon) i induksjonsstudiene. I vedlikeholdsstudien var det en lenger varighet av forbedringene ved XELJANZ 5 mg BID eller XELJANZ 10 mg BID sammenlignet med placebo totalt og i alle fire område skår i IBDQ i uke 24 og uke 52.

Forbedringer fra baseline ble også observert i EuroQoL 5 Dimension (EQ 5D) og i forskjellige områder i spørreskjemaet om arbeidsproduktivitet og aktivitetssvikt (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI UC) i både induksjons og vedlikeholdsstudiene sammenlignet med placebo.

Begge XELJANZ gruppene viste bedring fra baseline i helse- og livskvalitetsrelaterte skår sammenlignet med placebo.

Sikkerhet og effekt

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 263,000 pasientårs erfaring innen flere indikasjoner.^{1,14}
- Studert i opptil 9,5 år og er godkjent i mer enn 90 land.^{1,14,15}
- Evidens på vedvarende effekt i opptil 8 år innen RA.^{1,15}
- Langvarig remisjon og slimhinnetilheling i opptil 1 år innen UC.¹
- Vedvarende kortikosteroidfri remisjon i opptil 1 år innen UC.¹

Konsistent sikkerhetsprofil:^{10,16}

- Sikkerhetsprofilen til pasienter med UC som ble behandlet med XELJANZ var konsistent med sikkerhetsprofilen til pasienter med RA som ble behandlet med XELJANZ.^{1,9}
- Forekomsten av alvorlige infeksjoner ved UC var sammenlignbar med annen avansert behandling¹⁸

4,4 års sikkerhetsdata fra globale kliniske studier¹⁸

- Pasienter behandlet med placebo, XELJANZ 5 mg og 10 mg BID ble analysert i 3 kohorter:
 - Induksjon (Fase 2 og 3 induksjonsstudier, n=1220)
 - Vedlikehold (Fase 3 vedlikeholdsstudie, n=592)
 - Totalt (Studiene over + åpen langtidsstudie, n=1157; 1613 pasientår)
- Sikkerhetsprofilen for XELJANZ for UC-pasienter så ut til å tilsvare det som er rapportert for RA-pasienter og UC-pasienter behandlet med biologiske legemidler, med unntak av høyere insidensrater av herpes zoster infeksjoner (doseavhengig)

Insidensrater (IR) av bivirkninger (AE/SAEs; alle årsaker):

| | Maintenance cohort | | | Overall cohort |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|
| | Placebo (n=198) | XELJANZ 5 mg BID (n=198) | XELJANZ 10 mg BID (n=196) | |
| Serious infections | 1,9 | 1,4 | 0,6 | 2,0 |
| HZ | 1,0 | 2,1 | 6,6 | 4,1 |
| OIs ^a | 1,0 | 1,4 | 2,6 | 1,3 |
| OIs (excl. HZ) ^a | 0 | 0 | 0 | 0,2 |
| Malignancy (excl. NMSC) ^a | 1,0 | 0 | 0 | 0,7 |
| NMSC ^a | 1,0 | 0 | 1,9 | 0,7 |
| MACE ^a | 0 | 0,7 | 0,6 | 0,2 |
| GI perforations ^a | 1,0 | 0 | 0 | 0,2 |

NB! Se side 15 for rapporter vedrørende venøs tromboembolisme.

NOTE. With the exception of malignancy (excluding NMSC), NMSC, and MACE, IRs presented in the table exclude events that occurred >28 days after the last dose of study drug. IR is the number of patients with events per 100 patient-years. BID, twice daily; CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; HZ, herpes zoster; IR, incidence rate, patients with >1 event per 100 patient-years; MACE, major adverse cardiovascular events; NMSC, nonmelanoma skin cancer; OIs, opportunistic infections; study. a = Adjudicated data do not include data from Study A3921063.

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.

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 fra 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 Surveillance²⁵ for mer informasjon om resultater for venøs tromboembolisme, alvorlige infeksjoner, dødelighet og andre hendelser.

Induksjonsbehandling ved moderat til alvorlig aktiv UC:

Recommendation 14

We recommend treatment with tofacitinib to induce remission in patients with moderate-to-severe UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy.

Analysis made by ECCO:

There was evidence for efficacy in induction of **clinical response** [RR: 1.79; 95% CI: 1.49–2.14], **clinical remission** [RR: 3.26; 95% CI: 1.95–5.43], and **endoscopic response*** [RR: 5.18; 95% CI: 2.12–12.69]. **SAEs** were comparable* [RR: 0.70; 95% CI: 0.45–1.08].

Vedlikeholdsbehandling ved moderat til alvorlig aktiv UC:

Recommendation 20

We recommend tofacitinib for maintaining remission in patients with UC who responded to induction therapy with tofacitinib.

Analysis made by ECCO:

For patients who responded to induction therapy, tofacitinib at a dose of 5 or 10 mg twice daily was superior to placebo in maintaining **clinical remission** [RR: 3.37; 95% CI: 2.23–5.10] and **endoscopic remission*** [RR: 3.88; 95% CI: 1.90–7.95] in patients with moderate-to-severe UC who had an adequate response to the induction scheme. **Sustained clinical remission** [RR: 4.71; 95% CI: 2.51–8.84], **corticosteroid-free remission*** [RR: 2.54; 95% CI: 1.39–4.65], and improvement in **QoL** [RR: 2.55; 95% CI: 1.93–3.37] were also superior.

SAEs for tofacitinib therapy in RCTs were comparable to placebo [RR: 0.70; 95% CI: 0.45–1.08]*. However, an increased risk for infections was observed [OR: 1.56; 95% CI: 1.18–2.06]. Most of the serious infections were of bacterial origin, including community-acquired pneumonia and urinary tract and skin infections.

A **safety study** of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis, aged ≥50 years and with at least one known cardiovascular risk factor, revealed a significantly increased risk of venous thromboembolism [VTE] in patients treated with 10 mg twice daily tofacitinib compared with patients treated with anti-TNF agents. This risk was not observed in patients treated with 5 mg twice daily tofacitinib. Although data are sparse, VTE has been reported in patients with VTE risk factors who participated in the UC development programme. Considering these findings, the European Medicines Agency recommended using tofacitinib at the lowest efficacious dose and avoiding tofacitinib 10 mg twice daily as maintenance treatment for patients with known VTE risk factors.

Overall, we reiterate the comments made previously that the efficacy data, including in patients with previous anti-TNF exposure, along with the benefits associated with oral dosing and lack of immunogenicity, support our recommendations for tofacitinib as a treatment option in patients with UC, with the risks and benefits to be considered for each patient.

* The evidence was downgraded due to imprecision (low number of events)

SJEKKLISTE TIL FORSKRIVER:

ved behandlingsstart UC

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| GRAVIDITET OG AMMING | <input checked="" type="checkbox"/> | ER PASIENTEN OVER 65 ÅR, RØYKER ELLER TIDLIGERE RØYKER, ELLER HAR ANDRE RISIKOFAKTORER FOR MALIGNITETER? <ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib bør kun brukes til disse pasientene dersom ingen behandlingsalternativer er tilgjengelig | <input type="checkbox"/> |
| ER PASIENTEN GRAVID, ELLER PLANLEGGER HUN Å BLI GRAVID? <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 | <input type="checkbox"/> | HAR PASIENTEN NOEN RISIKOFAKTORER FOR VTE? <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 \geq 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 $\geq 2 \times$ overe normale grense, skal det fastslås at kliniske fordeler oppveier risikoene for det tas beslutning om å fortsette behandlingen med tofacitinib | <input type="checkbox"/> |
| AMMER PASIENTEN, ELLER PLANLEGGER HUN Å AMME? <ul style="list-style-type: none"> Bruk av tofacitinib under amming er kontraindisert | <input type="checkbox"/> | ER PASIENTEN INFORMERT OM HVORDAN GJENKJENNE SYMPTOMER PÅ VTE , OG AT HAN/HUN MÅ OPPSØKE LEGE UMIDDELBART DERSOM SYMPTOMER OPPSTÅR? <ul style="list-style-type: none"> Pasienten må informeres om å oppsøke lege ved plutselig kortpustethet eller pusteproblemer, brystsmerte eller smerte 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 | <input type="checkbox"/> |
| ELDRE (over 65 år) | | SAMTIDIG BEHANDLING MED ANDRE LEGEMIDLER | |
| ER DET VURDERT OM DET FINNES ANNEN ALTERNATIV BEHANDLING? <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 | <input type="checkbox"/> | BRUKER PASIENTEN BIOLOGISKE LEGEMIDLER ELLER ANDRE POTENTE IMMUNSUPPRESSIVA? <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 | <input type="checkbox"/> |
| ER NEDSATT LEVERFUNKSJON PÅVIST HOS PASIENTEN (CHILD PUGH A, B ELLER C)? <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"> UC: Dosen skal reduseres til 5 mg én gang daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 5 mg to ganger daglig. Dosen skal reduseres til 5 mg to ganger daglig når den indiserte dosen ved normal leverfunksjon er 10 mg to ganger daglig Lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A): Dosejustering er ikke nødvendig | <input type="checkbox"/> | LABORATORIEPARAMETRE | |
| ER NEDSATT NYREFUNKSJON PÅVIST HOS PASIENTEN (BASERT PÅ KREATININCLEARANCE (CrCL))? <ul style="list-style-type: none"> Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL $<$30 ml/min): <ul style="list-style-type: none"> UC: Dosen skal reduseres til 5 mg én gang daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 5 mg to ganger daglig. Dosen skal reduseres til 5 mg to ganger daglig når den indiserte dosen ved normal nyrefunksjon er 10 mg to ganger daglig. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør fortsette med redusert dose også etter hemodialyse Lett (CrCL 50-80 ml/min) eller moderat (CrCL 30-49 ml/min) nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig | <input type="checkbox"/> | ER DET FORETATT MÅLINGER AV PASIENTENS LYMFOCYTTER, NØYTROFILE OG HEMOGLOBIN? <ul style="list-style-type: none"> Det er ikke anbefalt å starte behandling med tofacitinib ved: <ul style="list-style-type: none"> Lav lymfocytverdi ($<$0,75 $\times 10^3$ celler/l) Lavt absolutt nøytrofitall ($<$1,0 $\times 10^3$ celler/l) Lavt hemoglobin ($<$9 g/dl) | <input type="checkbox"/> |
| HAR PASIENTEN EN AKTIV INFEKSJON (INKL. LOKALISERTE INFEKSJONER)? <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) | <input type="checkbox"/> | HAR PASIENTEN FORHØYET ASAT ELLER ALAT? <ul style="list-style-type: none"> Forsiktighet bør utvises når det vurderes oppstart med tofacitinib hos pasienter med forhøyet aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) | <input type="checkbox"/> |
| ER PASIENTEN UTREDET OG TESTET FOR LATENT ELLER AKTIV TB? <ul style="list-style-type: none"> Pasienter bør utredes, testes og eventuelt behandles for latent/aktiv TB i henhold til gjeldende retningslinjer før bruk av tofacitinib | <input type="checkbox"/> | VAKSINASJONER | |
| ER PASIENTEN INFORMERT OM AT REAKTIVERING AV VIRUS ER SETT HOS PASIENTER SOM BRUKER TOFACITINIB? <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 | <input type="checkbox"/> | HAR PASIENTEN TATT ALLE VAKSINER SOM ER ANBEFALT I GJELDENE VAKSINASJONSPROGRAM? <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 lenge 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 | <input type="checkbox"/> |
| ER PASIENTEN VURDERT OG SCREENET FOR VIRAL HEPATITT I SAMSVAR MED KLINISKE RETNINGSLINJER? <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 | <input type="checkbox"/> | PASIENTSAMTALE | |
| ER PASIENTEN OVER 65 ÅR, RØYKER ELLER TIDLIGERE RØYKER, ELLER HAR ANDRE RISIKOFAKTORER FOR KARDIOVASKULÆRE HENDELSER (MACE)? <ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib bør kun brukes til disse pasientene dersom ingen behandlingsalternativer er tilgjengelig Pasienten skal oppfordres til å oppsøke lege dersom de får plutselige sterke brystsmerte eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg), kortpustethet, kaldsvette, ørhet eller plutselig svimmelhet | <input type="checkbox"/> | 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 UC

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 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 | |
| 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 Pasienter med risikofaktorer for VTE: Tofacitinib 10 mg to ganger daglig er ikke anbefalt til vedlikeholdsbehandling, med mindre det ikke er noen egnet alternativ behandling tilgjengelig Pasienter uten risikofaktorer for VTE: Tofacitinib 10 mg to ganger daglig kan vurderes dersom pasienten ikke responderer på alternativ behandling, slik som TNF-hemmere | |
| 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"> Forsiktigst 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 Nøytrofitallet 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"> Rutinmessig 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 | ✓ | Rutinmessig 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 inneholder: Tofacitinibsitrat 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 inneholder: Tofacitinibsitrat 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, atrialgi, 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. Danese S et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2016; 310(3): G155-162
9. Cohen SB et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1-10
10. Curtis JR et al. Ann Rheum Dis 2016;75(5):831-84127
11. Goodman S. M. et al. The Journal of Arthroplasty 2017; 32(9):2628-2638
12. Sandborn WJ et al. N Engl J Med 2017; 376(18): 1723-1736
13. Hanauer S et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019 Jan;17(1):139-147
14. PSUR (Periodic Safety Update Report), Nov 2021
15. Wollenhaupt et al. Arthritis Research & Therapy 2019;21:89
16. Curtis JR et al. Clin Rheumatol 2017;36:683-688
17. Raine T et al. Journal of Crohn's and Colitis 2021, 1-16
18. Sandborn WJ et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jul;17(8):1541-1550
19. Sands BE et al. Clin Gastro Hepatol 2019 May 8 [Epub ahead of print]
20. Hodge JA et al. Clin Exp Rheumatol 2016; 34(2): 318-328
21. Tanaka Y et al. Mod Rheumatol 2013;23:415-424
22. Feist E et al. Rheumatology 2013;52:1352-1357
23. Sandborn WJ et al Aliment Pharmacol Ther. 2019;50:1068-1076
24. Sands BE et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:271-280
25. 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 opplæringsmateriell, eller last ned fra www.felleskatalogen.no

XELJANZ:

- *Små-molekylært (ikke-biologisk) legemiddel i tablettform*
- *Virker intracellulært ved primært å hemme JAK1/3¹*
- *Tilgjengelig i to styrker for å dekke dine pasienters ulike kliniske behov¹*
- *Den eneste JAK-hemmeren som er godkjent for både RA, PsA og UC¹*
- *Rask og vedvarende effekt hos pasienter med moderat til alvorlig UC^{1,25}*
- *Dokumentert sikkerhetsprofil innen UC; Generelt i samsvar med det som ble observert hos pasienter med RA¹*
- *Konsistent sikkerhetsprofil opptil 9,5 år innenfor RA¹⁵*



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

www.xeljanz.no