

XELJANZ® (tofacitinib)

PRÍRUČKA PRE LEKÁRA

Príručka pre lekára má poskytnúť lekárom, ktorí predpisujú tofacitinib, rady ohľadom terapeutických indikácií, dávkovania a spôsobu podávania, vrátane odporúčaní pre podávanie, pokynov pre monitorovanie laboratórnych parametrov, opatrení a upozornení, poradenstva pre pacientov, hlásenia nežiaducich reakcií a zhrnutia plánu riadenia rizík.

XELJANZ® (TOFACITINIB) PRÍRUČKA PRE LEKÁRA

Pokyny k dávkovaniu, podávaniu, monitorovaniu
a riadeniu rizík

Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída (RA)

XELJANZ v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy (RA) u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na jeden alebo viaceré choroby modifikujúce antireumatické lieky, alebo ktorí ich netolerujú.

XELJANZ sa v prípade intolerancie voči MTX alebo vtedy, keď liečba MTX nie je vhodná, môže podávať ako monoterapia.

Psoriatická artritída (PsA)

XELJANZ v kombinácii s MTX je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom (DMARD, disease-modifying antirheumatic drug), alebo ktorí ju netolerujú.

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Tofacitinib je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (AS), ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu.

Ulcerózna kolitída (UC)

XELJANZ je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (UC), ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali konvenčnú liečbu alebo biologický liek.

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Tofacitinib je indikovaný na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy (pJIA) (polyartritídy pozitívnej [RF+] alebo negatívnej [RF-] na reumatoidný faktor a rozšírenej oligoartritídy) a juvenilnej psoriatickej artritídy (jPsA) u pacientov vo veku 2 a viac rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na predchádzajúcu liečbu DMARDs.

Tofacitinib sa môže podávať v kombinácii s metotrexátom (MTX) alebo v monoterapii v prípade intolerancie na MTX, alebo keď pokračovanie v liečbe MTX nie je vhodné.

Dávkovanie a spôsob podávania

RA a PsA

Odporúčaná dávka pri RA a PsA je 5 mg filmom obalené tablety podávané perorálne dvakrát denne. Táto dávka sa nesmie prekročiť.

Lieková forma s predĺženým uvoľňovaním (RA a PsA)

Pri RA a PsA je odporúčaná dávka jedna 11 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním podávaná jedenkrát denne, táto dávka sa nesmie prekročiť. Liečba XELJANZOM 5 mg filmom obalenými tabletami dvakrát denne a XELJANZOM 11 mg tabletou s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne môžu byť medzi sebou zamenené ďalší deň po poslednej dávke ktorejkoľvek z tabliet.

XELJANZ 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne preukázali farmakokinetickú ekvivalenciu s XELJANZOM 5 mg filmom obalenými tabletami dvakrát denne.

AS

Odporúčaná dávka tofacitinibu je 5 mg podávaných dvakrát denne.

Odporúčaná dávka pre 11 mg tabletu s predĺženým uvoľňovaním je jedna tableta podávaná jedenkrát denne.

UC

Indukčná liečba pri UC (týždne 0 až 8, podľa potreby predĺženie do 16. týždňa)

Odporúčaná dávka pri UC je 10 mg filmom obalené tablety podávané perorálne dvakrát denne počas 8 týždňov. Pacientom, ktorí nedosiahli adekvátny prínos liečby do 8. týždňa, sa môže predĺžiť podávanie indukčnej dávky 10 mg filmom obalené tablety dvakrát denne na ďalších 8 týždňov (celkovo 16 týždňov), po ktorých má nasledovať 5 mg filmom obalené tablety dvakrát denne ako udržiavacia liečba. Indukčná liečba XELJANZOM sa má prerušiť u každého pacienta bez dôkazu o prínose tejto liečby do 16. týždňa.

Udržiavacia liečba pri UC (obdobie po indukčnej liečbe)

Odporúčaná dávka na udržiavaciu liečbu je tofacitinib 5 mg filmom obalené tablety podávané perorálne dvakrát denne.

Tofacitinib 10 mg filmom obalené tablety dvakrát denne na udržiavaciu liečbu sa neodporúča u pacientov, ktorí majú známe rizikové faktory venózneho tromboembolizmu (VTE), závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (Major Adverse Cardiovascular Events; MACE) a malignít, okrem prípadov, keď nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí nemajú zvýšené riziko VTE, MACE a malignity, je možné zvážiť tofacitinib 10 mg filmom obalené tablety perorálne dvakrát denne, ak u pacienta dôjde k zníženiu odpovede na tofacitinib 5 mg filmom obalené tablety dvakrát denne a pacient neodpovedá na alternatívne možnosti liečby ulceróznej kolitídy, ako je liečba inhibítorom tumor nekrotizujúceho faktora (inhibitor TNF). Tofacitinib 10 mg filmom obalené tablety dvakrát denne sa má používať v udržiavacej liečbe najkratšiu možnú dobu. Má sa použiť najnižšia účinná dávka potrebná na udržanie odpovede. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu XELJANZOM, možno znížiť dávku kortikosteroidov a/alebo ich možno vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

Opakovaná liečba pri UC

Ak sa liečba preruší, je možné zvážiť opätovné začatie liečby XELJANZOM. Ak došlo k strate odpovede, je možné zvážiť opätovnú indukčnú liečbu XELJANZOM 10 mg dvakrát denne. Obdobie prerušenia liečby v klinických skúšaniach trvalo až 1 rok. Liečba môže znovu nadobudnúť účinok do 8 týždňov podávania dávky 10 mg dvakrát denne.

Polyartikulárna JIA a juvenilná PsA (pacienti vo veku 2 rokov a starší)

Tofacitinib sa môže používať v kombinácii s metotrexátom (MTX) alebo ako monoterapia v prípade intolerancie voči MTX, alebo vtedy, keď liečba MTX nie je vhodná.

Odporúčaná dávka u pacientov vo veku 2 rokov a starších je založená na nasledujúcich hmotnostných kategóriách:

Tabuľka 1: Dávka tofacitinibu pre pacientov s pJIA a jPsA vo veku dvoch rokov a starších

Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovacie režimy
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml perorálneho roztoku) dvakrát denne
20 - < 40	4 mg (4 ml perorálneho roztoku) dvakrát denne
≥ 40	5 mg (5 ml perorálneho roztoku alebo 5 mg filmom obalená tableta) dvakrát denne

Pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg liečení 5 ml perorálneho roztoku tofacitinibu dvakrát denne môžu prejsť na 5 mg filmom obalené tablety tofacitinibu dvakrát denne. Pacienti s telesnou hmotnosťou < 40 kg nemôžu zmeniť liečbu perorálnym roztokom tofacitinibu.

Liečbu RA, PsA, AS, UC a JIA XELJANZOM musia začať špecializovaní lekári so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou uvedených diagnóz a na liečbu musia aj dohliadať.

XELJANZ sa nesmie kombinovať s biologickými liekmi a silnými imunosupresívami pre možnú zvýšenú imunosupresiu a zvýšené riziko infekcie.

Ukončenie podávania dávok pri AS

Z dostupných údajov vyplýva, že klinické zlepšenie AS sa pozoruje do 16 týždňov od začiatku liečby tofacitinibom. U pacientov, ktorí v rámci tohto časového rámca nevykazujú žiadne klinické zlepšenie, sa má dôkladne zvážiť pokračovanie v liečbe.

Odporúčania k spôsobu podávania

Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC)
- aktívna tuberkulóza (TBC) alebo iná závažná infekcia, ako je sepsa alebo oportúnne infekcie
- ťažká porucha funkcie pečene
- gravidita a laktácia

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Údaje u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Vzhľadom na zvýšené riziko závažných infekcií, infarktu myokardu a malignít v prípade XELJANZU u pacientov vo veku 65 rokov a starších, sa má XELJANZ u týchto pacientov používať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

- U pacientov s miernou (klírens kreatinínu 50 – 80 ml/min) alebo strednou (klírens kreatinínu 30 – 49 ml/min) poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
- U pacientov s ťažkou (klírens kreatinínu < 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa dávkovanie musí znížiť na 5 mg jedenkrát denne, keď je pri normálnej funkcii obličiek indikované dávkovanie 5 mg dvakrát denne alebo 11 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne (indikované pri RA). Dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne, keď je pri normálnej funkcii obličiek indikované dávkovanie 10 mg dvakrát denne u pacientov s UC. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek má znížená dávka zostať zachovaná aj po hemodialýze.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

- U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (skóre Child Pugh A) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
- U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre Child Pugh B): dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg jedenkrát denne, keď je pri normálnej funkcii pečene indikované dávkovanie 5 mg dvakrát denne alebo 11 mg s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne (indikované pri RA). Dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne, keď je pri normálnej funkcii obličiek indikované dávkovanie 10 mg dvakrát denne u pacientov s UC.
- XELJANZ sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (skóre Child Pugh C).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť XELJANZU u detí vo veku menej ako 2 roky s pJIA a jPsA neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť tofacitinibu u detí vo veku menej ako 18 rokov s inými indikáciami (napr. ulceróznou kolitídou) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Len pre pediatrických pacientov: Dostupné údaje naznačujú, že klinické zlepšenie sa pozoruje do 18 týždňov od začiatku liečby tofacitinibom. U pacienta, u ktorého nedôjde počas tohto časového rámca k zlepšeniu, sa má dôkladne prehodnotiť pokračovanie v liečbe.

Gravidita a laktácia

- Užívanie XELJANZU je počas gravidity kontraindikované.
- Užívanie XELJANZU je počas dojčenia kontraindikované.

Ženy vo fertilnom veku

- Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby XELJANZOM a aspoň 4 týždne po poslednej dávke.

Pred podaním XELJANZU

- pomocou **Karty pre pacienta a Kontrolného zoznamu k začiatku liečby** vysvetlite pacientom riziká liečby (pre viac informácií pozrite priložený kontrolný zoznam).

Tofacitinib sa má používať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba:

- u pacientov vo veku 65 rokov a starších;
- u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze (ako je dlhodobé fajčenie v súčasnosti alebo v minulosti);
- u pacientov s rizikovými faktormi malignít (napr. malignita v súčasnosti alebo v minulosti).

- vzhľadom na zvýšené riziko závažných infekcií, infarktu myokardu, malignít a mortality z akejkoľvek príčiny v súvislosti s tofacitinibom u pacientov starších ako 65 rokov, sa má tofacitinib u týchto pacientov používať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.
- používajte s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi VTE.
- tofacitinib 10 mg dvakrát denne na udržiavaciu liečbu sa neodporúča u pacientov s UC, ktorí majú známe rizikové faktory VTE, MACE a malignít, okrem prípadov, keď nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.
- dôsledne zvážte riziká a prínosy liečby XELJANZOM u pacientov, ktorí majú vyššie riziko rozvoja závažných infekcií, vrátane pacientov:
 - s opakujúcimi sa infekciami,
 - ktorí boli vystavení TBC,
 - s anamnézou závažnej alebo oportúnnej infekcie,
 - ktorí obývali alebo navštívili oblasti s endemickým výskytom TBC alebo endemickým výskytom mykóz,

- ktorí majú základné ochorenia, ktoré môžu byť predispozíciou pre infekciu, ako je diabetes mellitus.

- pacienti musia byť vyšetrení a testovaní na latentnú alebo aktívnu TBC. Pacienti s latentnou TBC musia byť pred podaním XELJANZU liečení štandardnou antimykobakteriálnou liečbou.
- pred začatím liečby XELJANZOM sa odporúča, aby mali všetci pacienti, najmä pacienti s pJIA a jPsA, aktualizované všetky očkovania v súlade so súčasnými očkovacími usmerneniami. Počas klinických skúšaní XELJANZU boli pozorované prípady reaktívacie vírusov a reaktívacie herpes vírusu (napr. herpes zoster). Riziko herpes zoster sa zdá byť vyššie u japonských a kórejských pacientov liečených so XELJANZOM.
- skríning na vírusovú hepatitídu sa musí vykonať v súlade s klinickými usmerneniami.
- posúďte kardiovaskulárne rizikové faktory u pacientov nad 65 rokov, u pacientov, ktorí dlhodobo fajčia v súčasnosti alebo dlhodobo fajčili v minulosti, a u pacientov, ktorí majú aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze alebo iné kardiovaskulárne rizikové faktory.
 - tofacitinib sa má používať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.
- posúďte rizikové faktory malignít, u pacientov vo veku nad 65 rokov, u pacientov, ktorí dlhodobo fajčia v súčasnosti alebo dlhodobo fajčili v minulosti, a iné rizikové faktory malignít (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze, iná ako úspešne liečené nemelanómové nádorové ochorenie kože).
 - tofacitinib sa má používať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.
- skontrolujte laboratórne parametre pacienta, vrátane lymfocytov, neutrofilov, hemoglobínu, lipidov a pečeneňových enzýmov. Neodporúča sa začať liečbu u pacientov:
 - s nízkym absolútnym počtom lymfocytov ($< 0,75 \times 10^9/l$)
 - s nízkym absolútnym počtom neutrofilov ($< 1 \times 10^9/l$ u dospelých pacientov a $< 1,2 \times 10^9/l$ u pediatrických pacientov)
 - s nízkou koncentráciou hemoglobínu ($< 90 \text{ g/l}$ u dospelých pacientov a $< 100 \text{ g/l}$ u pediatrických pacientov).

Pacienti liečení XELJANZOM musia dostať Kartu pre pacienta. Lekári, ktorí predpisujú liek, obdržia dostatočnú zásobu týchto kariet (prostredníctvom miestnej pobočky spoločnosti Pfizer), aby ju distribuovali pacientom. O ďalšie karty je možné požiadať na vaspfizer@pfizer.com alebo na tel. číslach +421 2 3355 5500, +421 908 700 268. Pre viac informácií pozrite časť Komunikácia rizík. **Pacientom sa musí odporučiť, aby nosili túto kartu so sebou najmenej 2 mesiace po užití poslednej dávky XELJANZU.**

Monitorovanie laboratórných parametrov:

Laboratórne parametre	Pravidelné monitorovanie	Laboratórne hodnoty	Odporúčané kroky
Lymfocyty (ALC)	Na začiatku, neskôr každé 3 mesiace	vyšší alebo rovný $0,75 \times 10^9/l$ (vyšší alebo rovný 750 buniek/ mm^3)	Dávkovanie sa musí zachovať.
		medzi $0,5$ a $0,75 \times 10^9/l$ (medzi 500 a 750 buniek/ mm^3) (potvrdené opakovaným testovaním)	Dávkovanie sa musí znížiť alebo prerušiť. U pacientov, ktorí užívajú XELJANZ 5 mg dvakrát denne alebo 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, sa dávkovanie musí prerušiť. U pacientov s UC, ktorí užívajú XELJANZ 10 mg dvakrát denne, sa dávkovanie musí znížiť na XELJANZ 5 mg dvakrát denne. Keď je počet lymfocytov vyšší alebo rovný $0,75 \times 10^9/l$, liečba sa má obnoviť tak, ako je klinicky vhodné.
		nižší ako $0,5 \times 10^9/l$ (nižší ako 500 buniek/ mm^3) (potvrdené opakovaným testovaním)	Dávkovanie sa musí prerušiť.
Neutrofilny (ANC)	Na začiatku, po 4 až 8 týždňoch liečby a neskôr každé 3 mesiace	ANC vyšší ako $1 \times 10^9/l$ ($1\ 000$ buniek/ mm^3)	Dávkovanie sa musí zachovať.
		ANC $0,5 - 1 \times 10^9/l$ (ANC $500 - 1\ 000$ buniek/ mm^3) (potvrdené opakovaným testovaním)	Pri pretrvávajúcích poklesoch v tomto rozsahu sa dávkovanie musí znížiť alebo prerušiť. U pacientov, ktorí používajú XELJANZ 5 mg dvakrát denne alebo 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, sa dávkovanie musí prerušiť. U pacientov s UC, ktorí používajú XELJANZ 10 mg dvakrát denne, sa dávkovanie musí znížiť na XELJANZ 5 mg dvakrát denne. Keď je ANC vyšší ako $1 \times 10^9/l$, obnovte dávkovanie 5 mg dvakrát denne.
		ANC nižší ako $0,5 \times 10^9/l$ (500 buniek/ mm^3) (potvrdené opakovaným testovaním)	Dávkovanie sa musí prerušiť.
Hemoglobín	Na začiatku, po 4 až 8 týždňoch liečby a neskôr každé 3 mesiace	Pokles o menej ako 20 g/l alebo rovný a hladina vyššia alebo rovná 90 g/l	Dávkovanie sa musí zachovať.
		Pokles o viac ako 20 g/l alebo hladina nižšia ako 80 g/l (potvrdené opakovaným testovaním)	Dávkovanie sa musí prerušiť, pokiaľ sa hladiny hemoglobínu nedostanú do normálneho rozmedzia.
Lipidy	Po 8 týždňoch od začatia liečby	NA	Postupujte podľa klinických usmernení pre kontrolu hyperlipidémie.

Laboratórne parametre	Pravidelné monitorovanie	Laboratórne hodnoty	Odporúčané kroky
Pečeňové enzýmy	Pravidelné monitorovanie	NA	Po začiatku liečby sa odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových testov a rýchle vyšetrenie príčin zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov, aby sa identifikovali možné prípady liekom vyvolaného poškodenia pečene.

ALC = absolútny počet lymfocytov; ANC = absolútny počet neutrofilov; NA = nie je aplikovateľné

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kombinácie s inými liekmi

XELJANZ sa neskúmal a nesmie sa používať u pacientov v kombinácii s biologickými liekmi, ako sú antagonisty tumor-nekrotizujúceho faktora (TNF), antagonisty interleukínu (IL)-1R, antagonisty IL-6R, anti-CD20 monoklonálne protilátky, antagonisty IL-17, antagonisty IL-12/IL-23, antiintegríny a selektívne ko-stimulačné modulátory a silné imunosupresíva, ako napr. azatioprin, 6-merkaptopurin, cyklosporín a takrolimus, pretože hrozí možnosť zvýšenej imunosupresie a zvýšené riziko infekcie.

V klinických skúšaní u pacientov s RA je v kombinácii XELJANZU s MTX v porovnaní so XELJANZOM v monoterapii vyšší výskyt nežiaducich reakcií.

Použitie u pacientov starších ako 65 rokov

Vzhľadom na zvýšené riziko závažných infekcií, infarktu myokardu, malignít a mortality z akejkoľvek príčiny u pacientov starších ako 65 rokov liečených XELJANZOM, sa má XELJANZ u týchto pacientov používať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.

Venózný tromboembolizmus (VTE)

U pacientov liečených XELJANZOM boli pozorované závažné VTE udalosti, vrátane pľúcnej embólie (PE), z ktorých niektoré boli fatálne a hlbokoj žilovej trombózy (Deep Vein Thrombosis; DVT). V randomizovanom klinickom skúšaní na sledovanie bezpečnosti lieku po registrácii u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí mali 50 rokov alebo viac a mali najmenej jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, bolo pri liečbe XELJANZOM pozorované zvýšené riziko VTE v porovnaní s inhibítormi TNF, ktoré bolo závislé od dávky. Väčšina týchto udalostí bola závažná a niektoré prípady PE viedli k úmrtiu.

XELJANZ sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE bez ohľadu na indikáciu a dávkovanie.

U pacientov s RA so známymi rizikovými faktormi pre VTE zvážte testovanie hladín D-diméru po približne 12 mesiacoch liečby. Ak bude mať výsledok D-dimérového testu hodnotu $\geq 2 \times \text{ULN}$, pred rozhodnutím o pokračovaní v liečbe tofacitinibom si overte, či klinické prínosy prevažujú nad rizikami.

Medzi rizikové faktory VTE patrí:

- predchádzajúci VTE
- pacienti podstupujúci závažný chirurgický zákrok
- imobilizácia
- infarkt myokardu (počas predchádzajúcich 3 mesiacov)
- srdcové zlyhávanie
- používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej terapie
- vrodená porucha koagulácie
- malígne nádorové ochorenie

Tiež je potrebné zvážiť aj ďalšie rizikové faktory VTE, ako je vek, obezita (BMI ≥ 30), diabetes mellitus, hypertenzia, fajčenie. Počas liečby tofacitinibom je potrebné u pacientov pravidelne prehodnocovať riziko VTE.

Ďalšie pokyny týkajúce sa rizikových faktorov VTE nájdete v Odporúčaniach Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútnej pľúcnej embólie: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.

XELJANZ 10 mg filmom obalené tablety dvakrát denne na udržiavaciu liečbu sa neodporúčajú u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí majú známe rizikové faktory pre VTE, okrem prípadov, keď nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.

Pacienti majú byť poučení o možných príznakoch VTE a ak sa u nich tieto príznaky vyskytnú, musia okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Pacientov s prejavmi a príznakmi VTE je potrebné ihneď vyšetriť a liečbu tofacitinibom u pacientov s podozrením na VTE bez ohľadu na dávku alebo indikáciu prerušiť.

Závažné infekcie

U pacientov používajúcich tofacitinib boli hlásené závažné a niekedy fatálne infekcie spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi hubovými, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi patogénmi.

Najčastejšími závažnými infekciami, ktoré sa zaznamenali pri XELJANZE, boli pneumónia, celulitída, herpes zoster, infekcia močových ciest, divertikulitída a apendicitída. Z oportúnnych infekcií sa pri XELJANZE zaznamenali TBC a iné mykobakteriálne infekcie, kryptokoková infekcia, histoplazmóza, ezofageálna kandidóza, multidermatózný herpes zoster, cytomegalovírusové infekcie, infekcie vírusom BK a listerióza. U niektorých pacientov sa objavilo skôr diseminované ako lokalizované ochorenie a pacienti často

súbežne užívali imunomodulujúce látky, ako sú MTX alebo kortikosteroidy, čo ich okrem reumatoidnej artritídy alebo psoriatickej artritídy môže navyše predisponovať k infekciám. Iné závažné infekcie, ktoré sa nezaznamenali v klinických skúšaníach, sa tiež môžu vyskytnúť (napr. kokcidioidomykóza). Riziko oportúnnych infekcií je vyššie v geografických regiónoch Ázie.

Počas liečby XELJANZOM a po nej je nutné pacientov pozorne sledovať ohľadom vývoja prejavov a príznakov infekcie. Liečba sa musí prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, oportúnná infekcia alebo sepsa. Pacient, u ktorého sa počas liečby XELJANZOM rozvinie nová infekcia, musí podstúpiť rýchle a kompletne diagnostické vyšetrenie vhodné pre imunokompromitovaného pacienta, musí sa začať vhodná antimikrobiálna liečba a pacienta je potrebné pozorne monitorovať.

Počas liečby XELJANZOM odporúčame postupovať opatrne v nasledujúcich prípadoch:

- u starších ľudí a diabetických pacientov, keďže je u nich vo všeobecnosti vyšší výskyt infekcií
- u pacientov s anamnézou chronického ochorenia pľúc, keďže môžu byť náchylnejší na infekcie
- u pacientov s lymfopéniou

U pacientov starších ako 65 rokov sa má XELJANZ používať iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.

Tuberkulóza

Pred začiatkom podávania XELJANZU je potrebné zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov:

- ktorí boli vystavení TBC
- ktorí obývali alebo navštívili oblasti s endemickou TBC alebo endemickými mykózami

Pred podaním XELJANZU a počas podávania musia byť pacienti vyšetrení a testovaní na latentnú alebo aktívnu infekciu podľa príslušných usmernení.

Reaktivácia vírusov

Počas klinických skúšaní s XELJANZOM boli pozorované prípady reaktivácie vírusov a reaktivácie herpes vírusu (napr. herpes zoster). U pacientov liečených XELJANZOM sa výskyt herpes zoster zdá byť vyšší:

- u japonských a kórejských pacientov.
- u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov (ALC) nižším ako $1 \times 10^9 / l$ ($1\,000$ buniek/ mm^3).
- u pacientov s dlhodobou reumatoidnou artritídou, ktorí už užívali dva alebo viac biologických DMARDs.
- u pacientov s UC, ktorí sú liečení 10 mg filmom obalenými tabletami dvakrát denne.

Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (vrátane infarktu myokardu)

U pacientov užívajúcich XELJANZ boli pozorované závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (Major Adverse Cardiovascular Events; MACE).

V randomizovanom klinickom skúšaní o bezpečnosti lieku po registrácii u pacientov s RA, ktorí mali 50 rokov alebo viac a mali najmenej jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, bola u pacientov liečených XELJANZOM v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF pozorovaná zvýšená incidencia infarktu myokardu.

U pacientov starších ako 65 rokov, u pacientov, ktorí dlhodobo fajčia v súčasnosti alebo dlhodobo fajčili v minulosti, a u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze, sa má tofacitinib používať, iba ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.

Pacienti majú byť poučení, ako rozpoznať možné príznaky infarktu myokardu a že v prípade ich výskytu majú okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Malígne ochorenia a lymfoproliferatívne ochorenia

Tofacitinib môže ovplyvniť obranyschopnosť hostiteľa voči malignitám.

V randomizovanom klinickom skúšaní na sledovanie bezpečnosti lieku po registrácii u pacientov s RA, ktorí mali 50 rokov alebo viac a mali najmenej jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, bola u pacientov liečených tofacitinibom v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF pozorovaná zvýšená incidencia malignít, najmä NMSC, nádorového ochorenia pľúc a lymfómu.

NMSC, nádorové ochorenie pľúc a lymfóm u pacientov liečených tofacitinibom boli pozorované aj v iných klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh.

V klinických skúšaníach a po uvedení na trh sa pozorovali ďalšie malígne ochorenia, vrátane, ale nie výlučne, nádorových ochorení prsníka, melanómu, nádorových ochorení prostaty a nádorových ochorení pankreasu.

U pacientov starších ako 65 rokov, u pacientov, ktorí dlhodobo fajčia v súčasnosti alebo v minulosti, a u pacientov s inými malígnymi rizikovými faktormi (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze, iná ako úspešne liečené nemelanómové nádorové ochorenie kože), sa má tofacitinib používať, iba ak nie je k dispozícii žiadna iná vhodná liečba.

U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku nádorového ochorenia kože sa odporúča pravidelné vyšetrenie kože.

Intersticiálna choroba pľúc

V klinických skúšaníach a po uvedení na trh sa u pacientov s RA liečených XELJANZOM zaznamenali prípady intersticiálnej choroby pľúc (z ktorých niektoré mali fatálne následky), aj keď úloha inhibície Janusovej kinázy (JAK) v týchto prípadoch nie je známa. Je známe, že ázijskí pacienti s RA majú vyššie riziko intersticiálnej choroby pľúc, a preto sa musí pri liečbe týchto pacientov postupovať s opatrnosťou.

Gastrointestinálne perforácie

V klinických skúšaníach boli hlásené prípady gastrointestinálnej perforácie, aj keď úloha inhibície Janusovej kinázy pri týchto udalostiach nie je známa.

XELJANZ sa musí používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí môžu mať zvýšené riziko gastrointestinálnej perforácie (napr. pacienti s anamnézou divertikulitídy a pacienti so súbežným používaním kortikosteroidov a/alebo nesteroidných protizápalových liekov). Pacienti s novovzniknutými abdominálnymi prejavmi a príznakmi musia byť ihneď vyšetrení s cieľom včasnej identifikácie gastrointestinálnej perforácie.

Očkovanie

- Pred začatím liečby tofacitinibom sa odporúča, aby mali všetci pacienti, najmä pacienti s pJIA a jPsA, aktualizované všetky očkovania v súlade s aktuálnymi očkovacími usmerneniami.
- Odporúča sa nepodávať živé očkovacie látky súbežne so XELJANZOM. Rozhodnutie o použití živých očkovacích látok pred začatím liečby musí zohľadniť stupeň imunokompetencie daného pacienta.
- Profylaktické očkovanie proti vírusu varicella zoster sa musí zvážiť v súlade s očkovacími usmerneniami. Zvláštna pozornosť sa musí venovať pacientom s dlhodobou reumatoidnou artritídou, ktorí už dostávali dva alebo viac biologických DMARD. Ak sa podá živá očkovacia látka proti vírusu varicella zoster, musí sa podať len pacientom so známou anamnézou ovčích kiahní alebo takým, ktorí sú séropozitívni na vírus varicella zoster (VZV). Ak sa anamnéza ovčích kiahní považuje za pochybnú alebo nespolehlivú, odporúča sa pacientov vyšetriť na prítomnosť protilátky proti VZV.
- Očkovanie živými očkovacími látkami musí prebehnúť aspoň 2 týždne, ale preferenčne 4 týždne, pred začiatkom liečby XELJANZOM alebo v súlade so súčasnými očkovacími usmerneniami ohľadom imunomodulačných liekov.

VIAC INFORMÁCIÍ O PREDPISOVANÍ XELJANZU NÁJDETE V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU.

Poradenstvo pre pacientov

Je dôležité informovať pacientov a v odôvodnených prípadoch ich opatrovníkov o rizikách spojených s užívaním XELJANZU.

Karta pre pacienta má pomôcť pacientom porozumieť rizikám spojeným s užívaním XELJANZU a pripomenúť im, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich prejaví niektorý z uvedených prejavov a príznakov.

Je dôležité, aby lekári:

- odovzdali Kartu pre pacienta každému pacientovi, ktorému predpísali XELJANZ.
- pripomínali pacientom, že majú používať Kartu pre pacienta.
- prekonzultovali riziká s každým pacientom a uistili sa, že pacient rozumie prípadným rizikám liečby.
- zabezpečili, aby pacienti nosili so sebou Kartu pre pacienta, najmä pri návšteve ambulancie a/alebo pohotovosti.

Je potrebné pripomenúť pacientom, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objaví niektorý z nasledujúcich prejavov a príznakov:

- náhla dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudi alebo bolesť v hornej časti chrbta, opuch horných alebo dolných končatín, bolesť alebo citlivosť dolných končatín, začervenanie alebo zmena sfarbenia horných alebo dolných končatín pri používaní XELJANZU, pretože to môžu byť prejavy zrazeniny v pľúcach alebo žilách.
- príznaky alergických reakcií, ako sú zvieranie v oblasti hrudníka, sipot, závažné točenie hlavy alebo závrat, opuch pier, jazyka alebo hrdla, svrbenie alebo kožná vyrážka počas užívania alebo čoskoro po užití XELJANZU.
- príznaky infekcie, ako sú horúčka, pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti alebo nadmerná únava.
- príznaky herpes zoster, ako sú bolestivá vyrážka alebo pluzgiere.
- blízky kontakt s osobou trpiacou TBC.
- ak sa objaví silná bolesť alebo zvieranie na hrudníku (ktoré sa môžu šíriť do ramien, sánky, krku, chrbta), dýchavičnosť, studený pot, točenie hlavy alebo náhly závrat, pretože to môžu byť prejavy infarktu myokardu.
- akýkoľvek nový výrastok na koži alebo akékoľvek zmeny znamienok alebo škvŕn.
- príznaky intersticiálnej choroby pľúc, ako je dýchavičnosť.
- abdominálne prejavy a príznaky, ako sú bolesť žalúdka, bolesť brucha, krv v stolici alebo akákoľvek zmena vyprázdňovania s horúčkou.
- zožltnutie kože, nauzea alebo vracanie.
- ak majú byť očkovaní akoukoľvek očkovacou látkou. Počas liečby XELJANZOM nesmú byť pacienti očkovaní určitými typmi očkovacích látok.
- ak je pacientka tehotná alebo má v pláne otehotnieť.

Ak potrebujete viac informácií alebo ďalšie výtlačky odovzdaných materiálov, kontaktujte spoločnosť Pfizer:

tel.: +421 2 3355 5500 alebo +421 908 700 268

e-mail: vaspfizer@pfizer.com

Tento edukačný materiál nájdete aj na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv: www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Edukačné materiály

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206; + 421 902 489 044

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj priamo na oddelenie bezpečnosti spoločnosti Pfizer:

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Pribinova 25

811 09 Bratislava

Slovenská republika

tel.: + 421 2 3355 5500

e-mail: SVK.AEReporting@pfizer.com.

Plán riadenia rizík (RMP)

Systém riadenia rizík opísaný v pláne riadenia rizík (RMP) je súbor farmakovigilančných aktivít a zásahov vyžadovaných Európskou liekovou agentúrou (EMA), aby sa zaistilo, že prínosy lieku prevyšujú jeho riziká.

Cieľom RMP XELJANZU je:

- identifikovať, charakterizovať, predchádzať alebo minimalizovať riziká spojené s užívaním XELJANZU, vrátane zhodnotenia účinnosti daných aktivít a zásahov.

Komunikácia rizík

Aby sa komunikovali isté riziká XELJANZU, Pfizer spolupracoval s EMA na vypracovaní podrobného komunikačného plánu na komunikáciu rizík opísaných v Súhrne charakteristických vlastností lieku, vrátane:

- Karty pre pacienta
- Príručky pre lekára
- Kontrolného zoznamu k začiatku liečby pre lekára, ktorý predpisuje liek
- Kontrolného zoznamu k priebehu liečby pre lekára, ktorý predpisuje liek

Dva kontrolné zoznamy: Kontrolný zoznam k začiatku liečby a Kontrolný zoznam k priebehu liečby boli pripravené, aby ste ich použili pred liečbou a počas liečby XELJANZOM. Pripomínajú riziká spojené s užívaním XELJANZU a odporúčané vyšetrenia pred liečbou a počas liečby XELJANZOM.

Internetová stránka pre lekára, ktorý predpisuje liek XELJANZ (tofacitinib)

Všetky edukačné materiály vrátane Karty pre pacienta a Kontrolných zoznamov k začiatku a priebehu liečby sú dostupné na stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Edukačné materiály, aj na vyžiadanie prostredníctvom vaspfizer@pfizer.com alebo o ne požiadajte telefonicky na +421 2 3355 5500, +421 908 700 268.

Prebiehajúce hodnotenie rizík

RA

S cieľom ďalšej charakterizácie rizík spojených so XELJANZOM v liečbe reumatoidnej artritídy (RA) sa Pfizer zaviazal zapojiť sa do 4 zriadených európskych registrov RA, vrátane jedného v Spojenom kráľovstve (t. j. BSRBR), jedného v Nemecku (t. j. RABBIT), jedného vo Švédsku (t. j. ARTIS) a jedného v Španielsku (t. j. BIOBADASER).

Účelom štúdií z registrov je zozbierať dodatočné dlhodobé bezpečnostné údaje z klinickej praxe spojené s užívaním XELJANZU u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Lekári z týchto krajín sa môžu o týchto registroch dozvedieť viac prostredníctvom nasledujúcich kontaktných informácií:

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

UC

S cieľom pokračovať v charakterizovaní rizík v spojitosti s XELJANZOM pri liečbe UC, sa spoločnosť Pfizer zaviazala zúčastniť sa prospektívnej neintervenčnej klinickej štúdie aktívneho dohľadu s využitím európskych registrov UC vrátane jedného vo Švédsku (Švédsky národný register kvality pre zápalové ochorenie čriev [Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease; SWIBREG] a jedného celoeurópskeho. Ďalšou možnosťou, ktorá sa považuje za súčasť tejto štúdie aktívneho dohľadu, sú Spojené registre pre klinické hodnotenie a výskum (United Registries for Clinical Assessment and Research; UR-CARE).

Cieľom tejto štúdie je ďalej porozumieť a charakterizovať bezpečnostný profil XELJANZU v klinickej praxi u pacientov s UC. Bude zahŕňať subanalýzu bezpečnostného profilu u pacientov liečených udržiavacou liečbou XELJANZOM 10 mg dvakrát denne.

Lekári sa môžu o týchto registroch dozvedieť viac prostredníctvom nasledujúcich kontaktných informácií:

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

JIA

S cieľom nadalej charakterizovať riziká súvisiace so XELJANZOM pri liečbe JIA sa spoločnosť Pfizer zaviazala skúmať riziká v rámci 4 zavedených európskych registrov, vrátane dvoch v Nemecku (The German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry alebo BiKeR a The Juvenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation alebo register JuMBO), jedného vo Švédsku (Nationwide Swedish Healthcare Registers) a jedného v Spojenom kráľovstve (The UK JIA Biologics Register).

Cieľom dlhodobých štúdií z registrov je zhromažďovať ďalšie dlhodobé údaje o bezpečnosti z prostredia klinickej praxe týkajúce sa používania XELJANZU u pJIA a jPsA.

Lekári sa môžu dozvedieť viac o týchto registroch prostredníctvom nasledujúcich kontaktných informácií:

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

Ak máte akékoľvek otázky, kontaktujte spoločnosť Pfizer na tel. číslach +421 2 3355 5500, +421 908 700 268 alebo prostredníctvom emailu vaspfizer@pfizer.com.



Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Pribinova 25, 811 09 Bratislava, Slovenská republika
tel.: + 421 2 3355 5500, www.pfizer.sk

Verzia: 6.0, TR-1854, Dátum schválenia ŠÚKL: máj 2023