

# **XELJANZ (TOFACITINIB) - KONTROLNÝ ZOZNAM K PRIEBEHU LIEČBY PRE LEKÁRA, KTORÝ PREDPISUJE LIEK (NA POUŽITIE PRI KONTROLNEJ NÁVŠTEVE U PACIENTOV PODSTUPUJÚCICH LIEČBU XELJANZOM)**

**Pacient:**

**Dátum:** \_\_\_\_\_

---

## **Úvod**

### **Reumatoidná artritída (RA)**

XELJANZ® (tofacitinib citrát) je inhibítor Janusových kináz (JAK), ktorému bola udelená registrácia v EÚ (22. marca 2017) na použitie v kombinácii s metotrexátom (MTX) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA, ktorí nedostatočne odpovedajú na jeden alebo viaceré choroby modifikujúce antireumatické lieky (DMARDs; disease-modifying antirheumatic drugs), alebo ktorí ich netolerujú. Tofacitinib sa v prípade intolerancie voči MTX alebo vtedy, keď liečba MTX nie je vhodná, môže podávať ako monoterapia. Odporúčané dávkovanie sú 5 mg filmom obalené tablety podávané dvakrát denne alebo 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním podávané jedenkrát denne, ktoré sa nesmie prekročiť.

Liečba 5 mg filmom obalenými tabletami tofacitinibu dvakrát denne a 11 mg tabletou s predĺženým uvoľňovaním tofacitinibu jedenkrát denne môžu byť medzi sebou zamenené ďalší deň po poslednej dávke ktorejkoľvek z tabliet.

### **Psoriatická artritída (PsA)**

Tofacitinib získal registráciu v EÚ aj na použitie v kombinácii s MTX u dospelých pacientov s aktívnou PsA, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD, alebo ktorí ju netolerovali. Odporúčaná dávka je 5 mg filmom obalené tablety podávané dvakrát denne alebo 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním podávané jedenkrát denne, ktorá sa nesmie prekročiť.

Liečba 5 mg filmom obalenými tabletami tofacitinibu dvakrát denne a 11 mg tabletou s predĺženým uvoľňovaním tofacitinibu jedenkrát denne môžu byť medzi sebou zamenené ďalší deň po poslednej dávke ktorejkoľvek z tabliet.

### **Ankylozujúca spondylitída (AS)**

Tofacitinib je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (AS), ktorí nedostatočne odpovedali na konvenčnú liečbu. Odporúčaná dávka tofacitinibu je 5 mg podávaných dvakrát denne.

### **Ulcerózna kolitída (UC)**

Tofacitinib taktiež získal registráciu v EÚ na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou UC, ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali konvenčnú liečbu alebo biologický liek.

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

Odporúčaná dávka pri UC sú 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 dávka 5 mg filmom obalené tablety dvakrát denne ako udržiavacia liečba.

Indukčná liečba tofacitinibom 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 pre venózne tromboembolizmus (VTE), okrem prípadov, keď nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba.

U pacientov s UC, ktorí nemajú zvýšené riziko VTE, 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 čo najkratšiu možnú dobu. Na udržanie odpovede sa má použiť najnižšia potrebná účinná dávka.

U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu tofacitinibom, možno znížiť dávku kortikosteroidov a/alebo ich možno vysadiť v súlade so štandardnými postupmi.

Opakovaná liečba pri UC: ak sa liečba preruší, je možné zvážiť opätovné začatie liečby tofacitinibom. Ak došlo k strate odpovede, je možné zvážiť opätovnú indukčnú liečbu tofacitinibom 10 mg filmom obalené tablety dvakrát denne. Obdobie prerušenia liečby v klinických skúšaníach trvalo až 1 rok. Liečba môže znovu nadobudnúť účinok do 8 týždňov podávania dávky 10 mg filmom obalené tablety dvakrát denne.

#### **Juvenilná idiopatická artritída (JIA)**

Tofacitinib taktiež získal registráciu v EÚ 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 dostatočne neodpovedali 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.

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.

U pacientov liečených tofacitinibom boli pozorované závažné VTE udalosti, vrátane pľúcnej embólie (PE), z ktorých niektoré boli fatálne, a hlbokoj žilovej trombózy (DVT; deep vein thrombosis).

V klinickom skúšaní s tofacitinibom bolo pozorované zvýšené riziko VTE v porovnaní s inhibítormi TNF, ktoré bolo závislé od dávky.

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 infarktu myokardu a malignít (okrem nemelanómového nádorového ochorenia kože), najmä nádorových ochorení pľúc a lymfómu.

V klinických skúšaniach boli u pacientov liečených tofacitinibom hlásené prípady závažných infekcií, kardiovaskulárnych udalostí (okrem infarktu myokardu [IM]), IM, herpes zoster, tuberkulózy (TB) a iných oportúnnych infekcií, malignít (vrátane lymfómu a nádorových ochorení pľúc), gastrointestinálnych perforácií, intersticiálnej choroby pľúc a abnormálnych laboratórnych hodnôt.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní pre akékoľvek prejavy a príznaky, či abnormálne laboratórne hodnoty, aby sa tieto riziká včas identifikovali.

**Tento kontrolný zoznam k priebehu liečby vám má pripomenúť riziká spojené s použitím tofacitinibu a testy odporúčané počas liečby tofacitinibom.**

**Počas liečby tofacitinibom skontrolujte pri každej návšteve nasledujúce:**

<p><b>U pacientov s JIA, ktorí boli liečení tofacitinibom počas 18 mesiacov a nebolo u nich pozorované klinické zlepšenie, zvážili ste nasledovné?</b></p> <p>Dostupné údaje naznačujú, že klinické zlepšenie je pozorované do 18 mesiacov od začiatku liečby tofacitinibom. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, ktorí v tomto časovom období nevykazujú žiadne klinické zlepšenie.</p>	Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
<p><b>Je pacientka tehotná alebo má v pláne otehotnieť?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• použitie tofacitinibu je počas tehotenstva kontraindikované.</li><li>• ženám vo fertílno m veku sa musí odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby tofacitinibom a aspoň 4 týždne po poslednej dávke.</li></ul>	Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
<p><b>Je pacientka dojčiac a alebo plánuje dojčiť?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• použitie tofacitinibu je počas dojčenia kontraindikované.</li></ul>	Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
<p><b>Má pacient viac ako 65 rokov?</b></p> <p><b>Ak áno:</b></p> <p><b>Zvážili ste alternatívne možnosti liečby vzhľadom na zvýšené riziko závažných infekcií, IM a malignít?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <p>tofacitinib sa má u pacientov starších ako 65 rokov používať iba vtedy, ak nie sú k</p>	Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>

dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy.	
<p><b>Objavilo sa u pacienta zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu (VTE)?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medzi rizikové faktory VTE patria (ale môžu byť aj iné): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ predchádzajúci VTE</li> <li>○ pacienti podstupujúci závažný chirurgický zákrok</li> <li>○ imobilizácia</li> <li>○ infarkt myokardu (počas predchádzajúcich 3 mesiacov)</li> <li>○ srdcové zlyhávanie</li> <li>○ používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej terapie</li> <li>○ vrodená porucha koagulácie</li> <li>○ malígne nádorové ochorenie</li> </ul> </li> <li>• Je potrebné zvážiť aj ďalšie rizikové faktory VTE, ako je: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ vek</li> <li>○ obezita (Body Mass Index [BMI] <math>\geq 30</math>)</li> <li>○ diabetes</li> <li>○ hypertenzia</li> <li>○ fajčenie</li> </ul> </li> <li>• Tofacitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE bez ohľadu na indikáciu a dávkovanie.</li> </ul> <p>Pacientov so znakmi a príznakmi VTE je potrebné ihneď vyšetriť a liečbu tofacitinibom u pacientov s podozrením na VTE bez ohľadu na dávku alebo indikáciu prerušiť.</p>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>
<p><b>U pacientov s RA so známymi rizikovými faktormi pre VTE zvážte testovanie hladín D-diméru po približne 12 mesiacoch liečby.</b></p> <p>Má výsledok D-dimérového testu hodnotu <math>\geq 2 \times</math> ULN (upper limit of normal; horná hranica normy)?</p> <p>Ak áno, prevažujú klinické prínosy nad rizikami v pokračovaní liečby tofacitinibom?</p>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p> <p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>
<p><b>U pacientov s UC, ktorí prestali odpovedať na udržiavaciu liečbu tofacitinibom 5 mg dvakrát denne musíte zvážiť nasledovné:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacienti s rizikovými faktormi pre VTE - tofacitinib 10 mg dvakrát denne sa na udržiavaciu liečbu neodporúča, okrem prípadov, keď nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba.</li> <li>• pacienti bez rizikových faktorov pre VTE - je možné zvážiť tofacitinib 10 mg dvakrát denne, ak pacient neodpovedá na alternatívne možnosti</li> </ul>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>

liečby, ako je liečba inhibítormi TNF.	
<p><b>Má pacient akékoľvek nové prejavy alebo príznaky infekcií?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• počas podávania tofacitinibu musia byť pacienti vyšetrení a testovaní na latentnú alebo aktívnu infekciu v súlade s klinickými usmerneniami.</li> <li>• ak sa počas liečby objaví nová infekcia, postupujte podľa nasledovných odporúčaní: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ prerušte liečbu tofacitinibom</li> <li>○ urobte okamžité a úplné diagnostické vyšetrenie vhodné pre imunokompromitovaného pacienta</li> <li>○ začnite s vhodnou antimikrobiálnou liečbou</li> <li>○ podrobne monitorujte pacientov stav</li> </ul> </li> </ul>	Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
<p><b>Vzhľadom na zvýšené riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (vrátane IM), je pacient nad 65 rokov, aktívny fajčiar alebo fajčil v minulosti alebo má iné kardiovaskulárne rizikové faktory?</b></p> <p><b>Ak áno:</b></p> <p><b>Je dostupná iná vhodná liečba pre pacienta?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <p>tofacitinib sa má u týchto pacientov používať iba vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy.</p>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p> <p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Vzhľadom na zvýšené riziko malignít, je pacient nad 65 rokov, aktívny fajčiar alebo fajčil v minulosti alebo má iné rizikové faktory malignít (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze, iná ako úspešne liečené nemelanómové nádorové ochorenie kože)?</b></p> <p><b>Ak áno:</b></p> <p><b>Je dostupná iná vhodná liečba pre pacienta?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <p>tofacitinib sa má používať iba vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy.</p>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p> <p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Prejavujú sa u pacienta akékoľvek nové abdominálne prejavy alebo príznaky?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacienti s novými abdominálnymi znakmi a príznakmi musia byť ihneď vyšetrení s cieľom včasnej identifikácie gastrointestinálnej perforácie.</li> </ul>	Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>

<p><b>Prejavujú sa u pacienta akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa prejavy alebo príznaky intersticiálnej choroby pľúc?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odporúčame postupovať opatrne u pacientov s anamnézou chronického ochorenia pľúc, keďže môžu byť náchylnejší na infekcie. U pacientov liečených tofacitinibom boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (niektoré z nich smrteľné).</li> </ul>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Sleduje sa absolútny počet lymfocytov (absolute lymphocyte count; ALC)?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ak je počet lymfocytov medzi <math>0,5 \times 10^9/l</math> a <math>0,75 \times 10^9/l</math> (2 sekvenčné hodnoty v tomto rozsahu pri rutinnom testovaní), znížte alebo prerušte dávkovanie tofacitinibu. U pacientov, ktorí používajú tofacitinib 5 mg dvakrát denne alebo 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, sa dávkovanie musí prerušiť. U pacientov s UC, ktorí používajú tofacitinib 10 mg dvakrát denne, sa dávkovanie musí znížiť na tofacitinib 5 mg dvakrát denne.</li> <li>• keď je ALC vyšší ako <math>0,75 \times 10^9/l</math>, liečba sa má obnoviť tak, ako je klinicky vhodné.</li> <li>• ak je ALC menej ako <math>0,5 \times 10^9/l</math> (potvrdené opakovaným testovaním v rámci 7 dní), prerušte liečbu.</li> <li>• lymfocyty sa musia sledovať na začiatku a potom každé 3 mesiace počas liečby.</li> </ul>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Sleduje sa absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count; ANC) ?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ak je ANC vyšší ako <math>1 \times 10^9/l</math>, dávkovanie sa musí zachovať.</li> <li>• ak je ANC <math>0,5 - 1 \times 10^9/l</math> (2 sekvenčné hodnoty v tomto rozsahu pri rutinnom testovaní), znížte alebo prerušte dávkovanie. U pacientov, ktorí používajú tofacitinib 5 mg dvakrát denne alebo 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne, sa dávkovanie musí prerušiť. U pacientov s UC, ktorí používajú tofacitinib 10 mg dvakrát denne, sa dávkovanie musí znížiť na tofacitinib 5 mg dvakrát denne.</li> <li>• keď je ANC vyšší ako <math>1 \times 10^9/l</math>, liečba sa má obnoviť tak, ako je klinicky vhodné.</li> <li>• ak je ANC <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> (potvrdené opakovaným testovaním v rámci 7 dní), prerušte liečbu.</li> <li>• neutrofilily sa musia sledovať na začiatku, potom po 4 - 8 týždňoch liečby a potom každé 3 mesiace.</li> </ul>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Vyšetruje sa hladina hemoglobínu?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ak je pokles menší alebo rovný 20 g/l a koncentrácia vyššia alebo rovná</li> </ul>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>

<p>90 g/l, dávkovanie sa musí zachovať.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ak je pokles väčší ako 20 g/l alebo koncentrácia nižšia ako 80 g/l (potvrdené opakovaným vyšetrením), prerušte podávanie tofacitinibu, kým sa koncentrácia hemoglobínu nevráti do normálnych hodnôt.</li> <li>hladina hemoglobínu sa má pravidelne vyšetrovať na začiatku liečby a po 4 až 8 týždňoch liečby a potom každé 3 mesiace.</li> </ul>	
<p><b>Vyšetrujú sa lipidové parametre pravidelne (t. j. po 8 týždňoch od začatia liečby tofacitinibom)?</b></p>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Merali sa pravidelne hodnoty pečeňových enzýmov?</b></p> <p><b>Všimnite si nasledujúce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odporúča sa rutinné sledovanie pečeňových testov a okamžité vyšetrenie príčin zvýšených hladín pečeňových enzýmov, aby sa identifikovali možné prípady liekom vyvolaného poškodenia pečene.</li> <li>ak existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, podávanie tofacitinibu sa preruší dotedy, kým sa táto diagnóza (poškodenie pečene) nevytlúči.</li> </ul>	<p>Áno <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/></p>

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk).

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://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](mailto:SVK.AEReporting@pfizer.com).