

PRÍRUČKA PRE LEKÁRA

XELJANZ (tofacitinib)

Pokyny k dávkovaniu, podávaniu, monitorovaniu
a riadeniu rizík

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním lieku.



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.

Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

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

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.

Ulcerózna kolitída

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.

Dávkovanie a spôsob podávania

RA

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

Formulácia s predĺženým uvoľňovaním (RA)

Pri RA je odporúčaná dávka jedna 11 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním podávaná jedenkrát denne, táto dávka sa nesmie prekročiť. Pacienti liečení XELJANZOM 5 mg filmom obalenými tabletami dvakrát denne môžu prejsť na liečbu XELJANZOM 11 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním raz denne v deň, ktorý nasleduje po poslednej dávke XELJANZ 5 mg filmom obalenými tabletami.

PsA

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

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

U pacientov s ulceróznou kolitídou, 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 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 skúšaní trvalo až 1 rok. Liečba môže znovu nadobudnúť účinok do 8 týždňov podávania dávky 10 mg dvakrát denne.

Liečbu RA, PsA a UC 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.

Dávka XELJANZU sa musí znížiť o polovicu u pacientov používajúcich silné inhibítory cytochrómu (CYP) P450 3A4 (napr. ketokonazol) a u pacientov, ktorí súbežne používajú 1 alebo viac liekov, ktoré vedú k strednej inhibícii CYP3A4, ako aj silnej inhibícii CYP2C19 (napr. flukonazol), nasledujúcim spôsobom:

- dávka XELJANZU sa musí znížiť na 5 mg jedenkrát denne u pacientov používajúcich 5 mg dvakrát denne.
- dávka XELJANZU sa musí znížiť na 5 mg jedenkrát denne u pacientov používajúcich 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním raz denne (indikované pri RA).
- dávkovanie XELJANZU sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne u pacientov používajúcich 10 mg dvakrát denne.

Odporúčania k spôsobu podávania

Kontraindikácie

- precitlivosť 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

Pred podaním XELJANZU

- pomocou **Karty pre pacienta** a **Kontrolného zoznamu k začiatku liečby** vysvetlite pacientom riziká liečby (pre viac informácií pozrite priložený kontrolný zoznam).
- používajte s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre VTE (venóznym tromboembolizmus)
- 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.
- starších ako 65 rokov
 - u pacientov starších ako 65 rokov sa liečba tofacitinibom má zvážiť iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba.

- 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 aktualizované všetky očkovania v súlade so súčasnými očkovacími usmerneniami. Počas klinických skúšaní s XELJANZOM boli pozorované prípady reaktivácie vírusov a reaktivácie herpes vírusu (napr. herpes zoster). Riziko herpes zoster sa zdá byť vyššie u japonských a kórejských pacientov liečených XELJANZOM.
- skríning na vírusovú hepatitídu sa musí vykonať v súlade s klinickými usmerneniami.
- pred začiatkom liečby XELJANZOM sa musia zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov so súčasným malígnym ochorením, iným ako úspešne vyliečenou nemelanómovou rakovinou kože (NMCS) alebo jeho

anamnézou, alebo pri zvažovaní pokračovania liečby XELJANZOM u pacientov, u ktorých sa vyvinulo malígne ochorenie.

- skontrolujte laboratórne parametre pacienta, vrátane lymfocytov, neutrofilov, hemoglobínu, lipidov a pečenej enzýmov. Neodporúča sa začať liečbu u pacientov:
 - s nízkym absolútnym počtom lymfocytov ($< 0,75 \times 10^9/l$)
 - s nízkym absolútnym počtom neutrofilov ($< 1 \times 10^9/l$)
 - s nízkou koncentráciou hemoglobínu ($< 90 \text{ g/l}$)

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, pokiaľ nebude počet lymfocytov vyšší ako $0,75 \times 10^9/l$ U pacientov, ktorí používajú XELJANZ 5 mg dvakrát denne alebo 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním raz 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 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 $1 \times 10^9/l$ (1000 buniek/mm ³)	Dávkovanie sa musí zachovať
		ANC $0,5 - 1 \times 10^9/l$ (ANC 500–1000 buniek/mm ³)	Pri pretrvávajúcich poklesoch v tomto rozsahu sa dávkovanie musí znížiť alebo prerušiť, pokiaľ nebude ANC vyšší ako $1 \times 10^9/l$ (1000 buniek/mm ³). U pacientov, ktorí používajú XELJANZ 5 mg dvakrát denne alebo 11 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním raz 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)	Dávkovanie sa musí prerušiť

Laboratórne parametre	Pravidelné monitorovanie	Laboratórne hodnoty	Odporúčané kroky
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
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.

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 antagonisti tumor-nekrotizujúceho faktora (TNF), antagonisti interleukínu IL-1R, antagonisti IL-6R, anti-CD20 monoklonálne protilátky, antagonisti IL-17, antagonisti IL-12/IL-23, antiintegríny a selektívne ko-stimulačné modulátory a silné imunosupresíva, ako napr. azatioprin, 6-merkaptopurín, cyklosporín a takrolimus, pretože hrozí možnosť zvýšenej imunosupresie a zvýšené riziko infekcie.

V klinických skúšaníach u pacientov s RA bol pri liečbe kombináciou XELJANZ a MTX v porovnaní so XELJANZOM v monoterapii vyšší výskyt nežiaducich reakcií.

Venózný tromboembolizmus (VTE)

U pacientov liečených XELJANZOM boli pozorované závažné VTE udalosti, vrátane pľúcnej embólie (PE), z ktorých niektoré boli fatálne a hlboké žilovej trombózy (DVT, deep vein thrombosis). Zvýšené riziko a od dávky závislý výskyt VTE bol pozorovaný u pacientov liečených XELJANZOM v porovnaní s inhibítormi TNF. 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.

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 \geq 30), cukrovka, 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 vhodná alternatívna 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.

Reumatoidná artritída

V priebežnej analýze rozsiahlej, prebiehajúcej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdie na sledovanie bezpečnosti lieku po registrácii u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí mali 50 rokov a viac, a mali aspoň jeden kardiovaskulárny (KV) rizikový faktor (Study ORAL Surveillance (A3921133)), bola u pacientov liečených tofacitinibom v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF pozorovaná zvýšená a od dávky závislá incidencia VTE. Väčšina z týchto udalostí bola závažná a niektoré viedli k úmrtiu.

Miera incidencie (95 % CI) PE pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne, tofacitinibe 5 mg dvakrát denne a inhibítormi TNF bola 0,54 (0,32 – 0,87); 0,27 (0,12 – 0,52) a 0,09 (0,02 – 0,26) pacientov s udalosťami na 100 paciento-rokov v uvedenom poradí. V porovnaní s inhibítormi TNF bol

HR pre PE pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 5,96 (1,75 – 20,33) a pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 2,99 (0,81 – 11,06).

Pri analýze podskupín pacientov s rizikovými faktormi VTE vo vyššie uvedenej klinickej štúdií bolo riziko PE ešte vyššie. V porovnaní s inhibítormi TNF bol HR pre PE pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 9,14 (2,11 – 39,56) a pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 3,92 (0,83 – 18,48).

Miery incidencie (95 % CI) DVT pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne, tofacitinibe 5 mg dvakrát denne a inhibítormi TNF boli 0,38 (0,20 – 0,67); 0,30 (0,14 – 0,55) a 0,18 (0,07 – 0,39) pacientov s udalosťami na 100 paciento-rokov v uvedenom poradí. V porovnaní s inhibítormi TNF bol HR pre DVT pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 2,13 (0,80 – 5,69) a pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 1,66 (0,60 – 4,57).

Ukončené randomizované klinické štúdie pri RA

V klinických štúdiách trvajúcich 6, 12 alebo 24 mesiacov (u ktorých sa nevyžadovalo, aby boli pacienti starší ako 50 rokov alebo mali aspoň jeden KV rizikový faktor), bola miera PE v skupine s tofacitinibom 5 mg dvakrát denne 0,12 (95 % CI 0,02 – 0,34) a v skupine s tofacitinibom 10 mg dvakrát denne 0,15 (0,03 – 0,44) pacientov s udalosťami na 100 paciento-rokov. Miera DVT bola v skupine

s tofacitinibom 5 mg dvakrát denne 0,15 (95 % CI 0,04 - 0,40) a v skupine s 10 mg dvakrát denne 0,10 (0,01 - 0,36) pacientov s udalosťami na 100 paciento-rokov.

Ulcerózna kolitída (UC)

V prebiehajúcej nadväzujúcej klinickej štúdii pri UC boli prípady PE a DVT pozorované u pacientov liečených tofacitinibom 10 mg dvakrát denne, ktorí mali rizikové faktory pre VTE.

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 štúdiách, 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 liečba XELJANZOM má zvážiť iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba z dôvodu závažných infekcií, ktoré boli pozorované v klinickej štúdii ORAL Surveillance.

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 XELJANZU 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 DMARD
- u pacientov s UC, ktorí sú liečení 10 mg filmom obalenými tabletami dvakrát denne.

Malígne ochorenia a lymfoproliferatívne ochorenia [s výnimkou nemelanómového karcinómu kože (NMSC)]

Pred začiatkom liečby XELJANZOM sa musia zvážiť riziká a prínosy liečby u pacientov so súčasným malígnym ochorením, iným ako úspešne vyliečeným nemelanómovým kožným karcinómom (NMSC) alebo jeho anamnézou, alebo pri zvažovaní pokračovania liečby XELJANZOM u pacientov, u ktorých sa vyvinulo malígne ochorenie. Existuje možnosť, že XELJANZ ovplyvňuje obranyschopnosť pacienta voči malígnym ochoreniam.

U pacientov liečených XELJANZOM bol pozorovaný výskyt lymfómov. Pacienti s RA, najmä tí s vysoko aktívnym ochorením, môžu mať zvýšené riziko vývoja lymfómu (až niekoľko násobne) oproti všeobecnej populácii. Úloha XELJANZU pri vývoji lymfómu nie je istá.

V klinických štúdiách a po uvedení na trh sa pozorovali ďalšie malígne ochorenia, vrátane, ale nie výlučne, rakoviny pľúc, rakoviny prsníka, melanómu, rakoviny prostaty a rakoviny pankreasu.

Vplyv XELJANZU na rozvoj a priebeh malígnych ochorení nie je známy.

Nemelanómová rakovina kože

U pacientov liečených XELJANZOM boli hlásené prípady NMSC. Riziko NMSC môže byť vyššie u pacientov liečených XELJANZOM 10 mg dvakrát denne ako u pacientov liečených 5 mg dvakrát denne. U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny 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

- Odporúča sa, aby mali všetci pacienti pred začatím liečby XELJANZOM aktualizované všetky očkovania v súlade so súčasnými 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 nespoľahlivú, 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.

Osobitné skupiny pacientov

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 poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min): 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 raz 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. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek musia zostať na zníženej dávke 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 raz denne (indikované pri RA). Dávkovanie sa musí znížiť na 5 mg dvakrát denne, keď je pri normálnej funkcii pečene 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 od 0 rokov do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

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.

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 prejavi niektorý z uvedených prejavov a príznakov. Je dôležité, aby lekári:

- odovzdali Kartu pre pacienta každému pacientovi, ktorému predpísali XELJANZU.
- 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 pl'uzgierie.
- blízky kontakt s osobou trpiacou TBC.
- 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 má byť pacient očkovaný 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 kópií Karty pre pacienta, zavolajte na tel. č. +421 2 3355 5500, +421 908 700 268 alebo o ne požiadajte prostredníctvom internetovej stránky 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

Ak sa u Vášho pacienta vyskytne akýkoľvek nežiaduci účinok spojený s užívaním XELJANZU, nahláste ho ihneď priamo na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

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

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) ▼

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním lieku.

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 RA sa Pfizer zaviazal zapojiť sa do 4 zriadených európskych registrov RA, vrátane jedného 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: http://www.rheumatology.org.uk/resources/bsr_biologics_registers/bsrbr_rheumatoid_arthritis_register/default.aspx.
- RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie: <http://www.biologika-register.de>; kontaktný formulár je k dispozícii na <http://www.biologika-register.de/index.php?page=kontakt&lang=de>, a o informácie možno požiadať cez Info@biologika-register.de.

- ARTIS
Johan.Askling@ki.se
Clinical Epidemiology Unit and Rheumatology Unit
Dept of Medicine Karolinska Institute
- 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 jedného alebo viacerých európskych registrov UC vrátane jedného vo Švédsku (Švédsky národný register kvality pre zápalové ochorenie čriev [Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease; SWIBREG]). 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 aktívnej štúdie je ďalej porozumieť a charakterizovať bezpečnostný profil tofacitinibu v klinickej praxi u pacientov s UC. Bude zahŕňať subanalýzu bezpečnostného profilu u pacientov liečených udržiavacou liečbou XELJANZOM 10 mg dvakrát denne. Lekári z týchto krajín sa môžu o týchto registroch dozvedieť viac prostredníctvom nasledujúcich kontaktných informácií:

- SWIBREG
<http://www.swibreg.se/>

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

Verzia: 4, TR-709, Dátum schválenia ŠÚKL: Máj 2020.

Verzia: 4, TR-709, Dátum schválenia ŠÚKL: Máj 2020.



PFIZER Luxembourg SARL, o. z.
Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/3355 5500, fax: 02/3355 5499