

# Edukační materiály

## **XELJANZ<sup>®</sup> (tofacitinibi citras)** **Brožura pro předepisující lékaře**

Průvodce dávkováním, podáváním, monitoringem a řízením rizik

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.



## Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v Souhrnu údajů o přípravku (SPC)
- aktivní tuberkulóza (TBC), závažné infekce jako sepse nebo oportunní infekce
- těžká porucha funkce jater
- těhotenství a kojení

## Před podáním přípravku XELJANZ

za použití patientské kartičky a kontrolního seznamu při zahájení léčby proberte s pacienty možná rizika (detaily viz příložený kontrolní seznam).

### ***Před zahájením podávání přípravku XELJANZ je nutné zvážit přínosy a rizika této léčby:***

- u pacientů s rekurentními infekcemi
- u pacientů, kteří přišli do styku s TBC
- u pacientů, kteří pobývali v oblastech endemického výskytu TBC nebo mykóz nebo takové oblasti navštívili
- u pacientů s anamnézou závažné nebo oportunní infekce
- u pacientů, jejichž základní onemocnění je může predisponovat k rozvoji infekce, např. diabetiků

Vyšetřete a otestujte pacienty na přítomnost latentní nebo akutní infekce TBC. Pacienti s latentní TBC musí před podáním přípravku XELJANZ podstoupit přeléčení standardní antimykobakteriální terapií.

Všichni pacienti by měli doplnit všechna očkování v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování. V klinických studiích s přípravkem XELJANZ byly pozorovány případy virové reaktivity a reaktivity herpetického viru (např. herpes zoster).

Screening na virovou hepatitidu je třeba provést v souladu s klinickými postupy. Vliv přípravku XELJANZ na reaktivaci chronické virové hepatitidy není znám.

Před zahájením léčby přípravkem XELJANZ u pacientů s přítomnou malignitou nebo s malignitou v anamnéze (kromě úspěšně vyléčeného nemelanomového karcinomu kůže – NMSC) nebo při zvažování další léčby u pacientů, u nichž se rozvinula malignita, je třeba zvážit rizika a přínosy této léčby.

Zkontrolujte výsledky laboratorních vyšetření zahrnující lymfocyty, neutrofilů, hemoglobin, lipidy a jaterní enzymy.

### ***Zahájení léčby se nedoporučuje u pacientů s:***

- nízkým počtem lymfocytů (<750 buněk/mm<sup>3</sup>)
- nízkým absolutním počtem neutrofilů (<1000 buněk/mm<sup>3</sup>)
- nízkým hemoglobinem (<9 g/dl)

**Pacienti léčení přípravkem XELJANZ musí obdržet patientskou kartičku.** Distribuce pacientům bude zajištěna prostřednictvím předepisujícího lékaře (přes lokální zastoupení společnosti Pfizer). Další materiály lze stáhnout z webových stránek pro předepisující lékaře (více viz bod Komunikace rizik). **Doporučte pacientům, aby si Kartu pacienta ponechali u sebe nejméně 2 měsíce po užití poslední dávky přípravku XELJANZ.**

# Monitoring laboratorních parametrů:

## Zahájení léčby se nedoporučuje u pacientů:

- s počtem lymfocytů <750 buněk/mm<sup>3</sup>
- s absolutním počtem neutrofilů <1000 buněk/mm<sup>3</sup>
- s hemoglobinem <9 g/dl

Laboratorní parametry	Pravidelný monitoring	Laboratorní hodnoty	Doporučený postup
Lymfocyty (ALC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• před léčbou</li> <li>• poté každé 3 měsíce</li> </ul>	≥750 buněk/mm <sup>3</sup>	Dávka se ponechá
		500 až 750 buněk/mm <sup>3</sup> (2 po sobě následující hodnoty v tomto rozmezí při rutinním testování)	Léčbu nelze zahájit nebo je třeba snížit dávku nebo přerušit podávání přípravku, dokud nejsou ALC ≥750  U pacientů s dávkou 5 mg 2× denně, je třeba podávání přerušit  U pacientů s UC užívajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně je třeba podávání tofacitinibu omezit na dávku 5 mg dvakrát denně
		<500 buněk/mm <sup>3</sup> (potvrzeno opakovaným testováním během 7 dnů)	Léčbu nelze zahájit nebo podávání přípravku je třeba přerušit
Neutrofilů (ANC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• před léčbou</li> <li>• po 4 až 8 týdnech</li> <li>• poté každé 3 měsíce</li> </ul>	>1000 buněk/mm <sup>3</sup>	Dávka se ponechá
		500 – 1000 buněk/mm <sup>3</sup> (2 po sobě následující hodnoty v tomto rozmezí při rutinním testování)	Léčbu nelze zahájit nebo je třeba snížit dávku nebo přerušit, dokud nejsou ANC >1000 buněk/mm <sup>3</sup>  U pacientů s dávkou 5 mg 2× denně, je třeba podávání přerušit  U pacientů s UC užívajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně je třeba podávání tofacitinibu omezit na dávku 5 mg dvakrát denně
		<500 buněk/mm <sup>3</sup> (potvrzeno opakovaným testováním během 7 dnů)	Léčbu nelze zahájit nebo podávání přípravku je třeba přerušit
Hemoglobin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• před léčbou</li> <li>• po 4 až 8 týdnech</li> <li>• poté každé 3 měsíce</li> </ul>	Pokles ≤2 g/dl a hodnota ≥9,0 g/dl	Dávka se ponechá
		Pokles >2 g/dl nebo hodnota <8 g/dl (potvrzeno opakovaným testováním)	Podávání se přeruší, dokud se hodnoty hemoglobinu nenormalizují
Lipidy	8 týdnů po zahájení terapie	NA	Je třeba léčit v souladu s klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie
Jaterní enzymy	Pravidelný monitoring	NA	Po zahájení léčby se doporučuje rutinní sledování jaterních testů a okamžité vyšetření příčiny jakéhokoli pozorovaného zvýšení hodnot jaterních enzymů, aby byly odhaleny možné případy polékového poškození jater

**ALC** = absolutní počet lymfocytů; **ANC** = absolutní počet neutrofilů; **NA** = neuplatňuje se

# Zvláštní upozornění a opatření pro použití

## Kombinace s jinou léčbou

Přípravek XELJANZ nebyl studován a jeho použití je třeba se vyhnout u pacientů v kombinaci s biologickými chorobu modifikujícími antirevmatiky (bDMARD), např. antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), antagonisty interleukinu (IL)-1R, antagonisty IL-6R, monoklonálními protilátkami anti-CD20, antagonisty IL-17, antagonisty IL-12/IL-23, antiintegriny, selektivními kostimulačními modulátory a potentními imunosupresivy, např. azathioprinem, cyklosporinem, 6-merkaptopurinem a takrolimem, a to kvůli možnosti zvýšené imunosuprese a zvýšenému riziku infekce.

V klinických hodnoceních u revmatoidní artritidy byla vyšší incidence nežádoucích příhod pro kombinaci přípravku XELJANZ s MTX oproti použití přípravku XELJANZ v monoterapii.

## Interakce

Dávku přípravku XELJANZ je třeba snížit na polovinu u pacientů užívajících potentní inhibitory cytochromu (CYP) P450 3A4 (např. ketokonazol). Dávkování přípravku XELJANZ je třeba rovněž snížit na polovinu u pacientů užívajících souběžně jeden nebo více léčivých přípravků, které vedou ke středně silné inhibici CYP3A4 a zároveň k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazol).

## Závažné infekce

**U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny závažné a někdy fatální infekce v důsledku působení bakteriálních, mykobakteriálních, invazivních mykotických, virových nebo jiných oportunních patogenů.**

**Podávání přípravku XELJANZ nesmí být zahájeno u pacientů s akutními infekcemi včetně infekcí lokalizovaných.**

***Před zahájením léčby je nutné zvážit přínosy a rizika:***

- u pacientů s rekurentními infekcemi
- u pacientů s anamnézou závažné nebo oportunní infekce
- u pacientů, kteří pobývali v oblastech endemických mykóz nebo takové oblasti navštívili
- u pacientů, jejichž základní onemocnění je může predisponovat k rozvoji infekce
  - u starších pacientů a pacientů s diabetem existuje obecně vyšší incidence infekcí
  - pacienti s anamnézou chronického plicního onemocnění mohou být náchylnější k infekcím
  - pacienti s lymfopenií

Pacienty je třeba během léčby přípravkem XELJANZ i po jejím ukončení důkladně sledovat z hlediska rozvoje příznaků infekce. Léčbu je třeba přerušit, pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, oportunní infekce nebo sepse. Pacient, u něhož se během léčby přípravkem XELJANZ rozvine nová infekce, musí podstoupit okamžité a kompletní diagnostické testování vhodné pro imunokompromitované pacienty, je třeba u něj zahájit odpovídající antimikrobiální léčbu a důkladně jej sledovat.

## Tuberkulóza

***Před zahájením podávání přípravku XELJANZ je nutno zvážit přínosy a rizika léčby u pacientů:***

- kteří přišli do styku s TBC
- kteří pobývali nebo cestovali do oblastí s endemickým výskytem

Pacienti musí být před podáváním přípravku XELJANZ a dle platných postupů také během něj, vyšetřeni a otestováni na přítomnost latentní nebo akutní infekce.

Pacienti s latentní TBC, kteří mají pozitivní test, musí před podáním přípravku podstoupit přeléčení standardní anti-mykobakteriální terapií.

Před zahájením podávání přípravku XELJANZ je třeba zvážit také antituberkulózní léčbu u pacientů s negativním testem na TBC, ale kteří mají v anamnéze latentní nebo aktivní TBC, u nichž nelze ověřit odpovídající přeléčení.

Stejně je třeba postupovat i u pacientů s negativním testem, u nichž jsou přítomny rizikové faktory infekce TBC.

## Virová reaktivace

V klinických studiích s přípravkem XELJANZ byly pozorovány případy virové reaktivace a reaktivace herpetického viru (např. herpes zoster).

### **Zvýšené riziko herpes zoster:**

- u Japonců a Korejců
- u pacientů s ALC <1000 buněk/mm<sup>3</sup>
- u pacientů s UC léčených 10 mg dvakrát denně

Výskyt herpes zoster se jeví vyšší u pacientů s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dvě nebo více biologických chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD).

Riziko reaktivace virové hepatitidy

Vliv přípravku na reaktivaci chronické virové hepatitidy není znám. Pacienti s pozitivním screeningem na hepatitidu B nebo C byli z klinických hodnocení vyřazeni. Screening na virovou hepatitidu je třeba provést v souladu s klinickými postupy před zahájením léčby přípravkem XELJANZ.

## Malignita a lymfoproliferativní onemocnění (kromě nemelanomového karcinomu kůže)

Před zahájením léčby u pacientů s přítomnou malignitou nebo s malignitou v anamnéze (kromě úspěšně vyléčeného nemelanomového karcinomu kůže – NMSC) nebo při zvažování další léčby přípravkem XELJANZ u pacientů, u nichž se rozvinula malignita, je třeba zvážit rizika a přínosy této léčby. Existuje možnost, že přípravek XELJANZ ovlivní obranyschopnost organismu příjemce vůči malignitám.

U pacientů léčených přípravkem XELJANZ byly pozorovány lymfomy. Pacienti s RA, především ti s vysoce aktivním onemocněním, mohou mít vyšší riziko rozvoje lymfomu (až několikrát) oproti běžné populaci. Vliv přípravku XELJANZ na rozvoj lymfomu je nejistý.

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly pozorovány další malignity, včetně mj. karcinomu plic, karcinomu prsu, melanomu, karcinomu prostaty a pankreatu.

Vliv přípravku XELJANZ na rozvoj a průběh malignit není znám.

## Nemelanomový karcinom kůže

U pacientů léčených přípravkem XELJANZ byly pozorovány případy NMSC. Riziko NMSC může být vyšší u pacientů léčených tofacitinibem 10 mg dvakrát denně než u pacientů léčených 5 mg dvakrát denně. U pacientů se zvýšeným rizikem karcinomu kůže se doporučuje provádět pravidelná kožní vyšetření.

## Intersticiální plicní onemocnění

Případy intersticiálního plicního onemocnění (z nichž některé byly fatální) byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem XELJANZ v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh, ačkoli role inhibice Janus kinázy (JAK) v těchto případech není známa. Pacienti asijského původu s RA jsou vystaveni vyššímu riziku intersticiálního plicního onemocnění.

## Gastrointestinální perforace

V klinických hodnoceních byly hlášeny případy gastrointestinální perforace, ačkoli role inhibice JAK není u těchto případů známa.

Přípravek XELJANZ je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko gastrointestinální perforace (např. pacienti s anamnézou divertikulitidy, pacienti souběžně užívající kortikosteroidy a/nebo nesteroidní protizánětlivé léky). Pacienty, u nichž se nově objeví gastrointestinální obtíže, je třeba okamžitě vyšetřit, aby byla gastrointestinální perforace odhalena včas.

## Vakcinace

Před zahájením léčby se doporučuje všem pacientům doplnit všechna očkování v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování.

Nedoporučuje se podávat živé vakcíny souběžně s přípravkem XELJANZ. Při rozhodování o použití živých vakcín je nutné vzít v úvahu stupeň imunokompetence daného pacienta.

Profylaktické očkování proti zoster je třeba zvážit v souladu s doporučeními pro očkování. Zvláštní pozornost by měla být věnována pacientům s dlouhotrvající RA, kteří dříve obdrželi dvě nebo více biologických DMARD. Pokud je podávána živá vakcína zoster; měla by být podávána pouze pacientům s anamnézou planých neštovic nebo těm, kteří jsou séropozitivní na virus varicella zoster (VZV). V případě, že historie planých neštovic je považována za pochybnou nebo nespolehlivou, doporučuje se provést vyšetření na přítomnost protilátek proti VZV.

Očkování živou vakcínou musí proběhnout alespoň 2 týdny, ale lépe 4 týdny před zahájením podávání přípravku XELJANZ nebo v souladu s aktuálními doporučeními pro očkování týkajícími se imunomodulačních látek.

## Použití u zvláštní populace

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

S mírnou (clearance kreatininu 50–80 ml/min) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–49 ml/min) – není potřeba žádná úprava dávky.

S těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) – snížit dávku na 5 mg jednou denně, v případě, že indikovaná dávka při normální funkci ledvin je 5 mg dvakrát denně. Dávku je třeba snížit na 5 mg dvakrát denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci ledvin je 10 mg dvakrát denně. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba ponechat sníženou dávku, a to i po hemodialýze.

### Pacienti s poruchou funkce jater

S mírnou poruchou (Child-Pugh A) – bez úpravy dávky.

Se středně těžkou poruchou (Child-Pugh B) – snížit dávku na 5 mg jednou denně, v případě, že indikovaná dávka při normální funkci jater je 5 mg dvakrát denně. Dávku je třeba snížit na 5 mg dvakrát denně v případě, že indikovaná dávka při normální funkci jater je 10 mg dvakrát denně u pacientů s UC.

S těžkou poruchou (Child-Pugh C) – nesmí se podávat.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku XELJANZ u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Ženy, které by mohly otěhotnět

Antikoncepce doporučena během léčby a nejméně 4 týdny po poslední dávce.

**Více podrobností pro předepisování přípravku XELJANZ prosím naleznete v Souhrnu údajů o přípravku**

Aktuálně platná SPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v databázi léků  
<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>



## Poradenství pro pacienty

**Je důležité, abyste se svými pacienty probral/a riziko spojené s užíváním tofacitinibu a v případě potřeby i s jejich ošetřovateli.**

Karta pacienta byla vytvořena proto, aby pomohla pacientům porozumět riziku spojenému s užíváním přípravku XELJANZ, a připomněla jim, aby vyhledali okamžitě lékařskou pomoc, pokud zaznamenají jakékoliv uvedené známky a příznaky.

### ***Je důležité, aby lékař:***

- poskytl kartu pacienta každému pacientovi, kterému předepsal přípravek XELJANZ
- upozornil na její používání
- ujistil se, že pacient rozumí možným rizikům léčby
- zdůraznil nutnost, aby pacienti nosili patientskou kartičku s sebou a ukázali ji při každé návštěvě jakéhokoli zdravotnického zařízení

### ***Připomeňte pacientům, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají jakékoliv následující známky a příznaky***

- alergické reakce jako tíseň na hrudi, dušnost, závrať nebo i lehké točení hlavy, otok rtů, jazyka nebo hrdla, svědění nebo kožní vyrážka při nebo krátce po podání přípravku XELJANZ
- infekce, jako je horečka, přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti nebo nadměrná únava
- herpes zoster, jako je bolestivá vyrážka nebo puchýře
- nové výrůstky na kůži nebo změny na mateřských znaménkách nebo skvrnách
- intersticiálního plicního onemocnění, jako je krácení dechu
- gastrointestinální perforace, jako je bolest žaludku, bolest břicha, krev ve stolici nebo jakékoliv změny ve střevech doprovázené horečkou
- zežloutnutí kůže, nevolnost nebo zvracení

### ***Pacientovi je třeba také připomenout, že má kontaktovat lékaře v případech, že:***

- pacientka je těhotná nebo plánuje otěhotnět.
- byl(a) v úzkém kontaktu s osobou trpící tuberkulózou.
- má dostat jakoukoli vakcínu. Určité typy vakcín nesmí být během užívání přípravku XELJANZ podávány.

## Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

Tato informace může být také hlášena společnosti Pfizer na adrese [CZE.AEReporting@pfizer.com](mailto:CZE.AEReporting@pfizer.com) (telefon: 283 004 111; fax: 800 500 332).

V případě potřeby dalších informací, kontaktujte oddělení Medicínských informací společnosti Pfizer: e-mail: [medicalinfo.cz@pfizer.com](mailto:medicalinfo.cz@pfizer.com)

Edukační materiály pro lékaře lze také nalézt na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Farmakovigilance / Informace SÚKL k bezpečnosti léčiv / Edukační materiály k bezpečnému používání... / Rok 2018  
Nebo přímo na adrese: <http://www.sukl.cz/leciva/rok-2018>



