

**LISTA PROVJERE ZA PROPISIVAČA NA POČETKU LIJEČENJA
LIJEKOM XELJANZ (tofacitinibcitrat)
(ZA UPOTREBU KADA SE ZAPOČINJE PRVO LIJEČENJE
BOLESNIKA)**

Ova lista provjere predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Xeljanz u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku karakteristika lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak karakteristika lijeka (dostupan na <https://cinmed.me/registar-humanih-lijekova/>).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Liječenje RA, PsA, UC, JIA i AS s tofacitinibom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju ovih bolesti.

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet u bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika kod primjene tofacitiniba uočena je povećana incidencija infarkta miokarda i maligniteta (osim nemelanomskog raka kože), osobito raka pluća i limfoma, u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a.

U bolesnika koji su uzimali tofacitinib zabilježeni su ozbiljni događaji venske tromboembolije, uključujući plućnu emboliju, od kojih su neki imali smrtni ishod, te duboka venska tromboza. Povećan rizik od pojave venske tromboembolije koji ovisi o dozi zabilježen je u kliničkom ispitivanju tofacitiniba u usporedbi s inhibitorima TNF-a.

Slučajevi ozbiljnih infekcija, venska tromboembolija (duboka venska tromboza i plućna embolija), kardiovaskularni rizik (osim infarkta miokarda), infarkt miokarda, herpes zoster, tuberkuloza (TBC) i druge oportunističke infekcije, maligne bolesti (uključujući limfom i rak pluća), smrtnost zbog bilo kojeg razloga, gastrointestinalne perforacije, intersticijska bolest pluća i odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova prijavljeni su u bolesnika liječenih tofacitinibom u kliničkim ispitivanjima.

Tofacitinib se treba koristiti samo ako prikladne terapijske alternative nisu dostupne u bolesnika:

- u dobi od 65 godina i starijih;
- koji u anamnezi imaju aterosklerotičnu kardiovaskularnu bolest ili druge čimbenike kardiovaskularnog rizika (kao što su trenutni dugotrajni ili bivši dugotrajni pušači);
- s čimbenicima rizika za pojavu maligne bolesti (npr. trenutna maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi)

Za ranu identifikaciju ovih rizika, bolesnike treba pažljivo pratiti na bilo kakve znakove i simptome te odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova.

Za informacije o doziranju i načinu primjene pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.

OVA LISTA PROVJERE NA POČETKU LIJEČENJA NAMIJENJENA JE VAMA KAO PODSJETNIK O RIZICIMA VEZANIM UZ PRIMJENU TOFACITINIBA I PREPORUČENE TESTOVE PRIJE PRIMJENE TOFACITINIBA.

Bolesnik:

Datum:

Prije primjene tofacitiniba bolesnicima, molimo provjerite sljedeće:

<p>JE LI BOLESNICA TRENUTNO TRUDNA ILI PLANIRA TRUDNOĆU?</p> <p>Jeste li obavijestili bolesnicu o sljedećem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da je primjena tofacitiniba tijekom trudnoće kontraindicirana? • Da žene reproduktivne dobi trebaju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja tofacitinibom i do najmanje 4 tjedna nakon zadnje doze? 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>DOJI LI BOLESNICA ILI ŽELI DOJITI DIJETE?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeste li obavijestili bolesnicu da je primjena tofacitiniba tijekom dojenja kontraindicirana? 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>IMA LI BOLESNIK DOKAZANO OŠTEĆENJE FUNKCIJE JETRE (CHILD-PUGH A, B ILI C)?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teško oštećenje jetre (Child-Pugh C): Tofacitinib se ne smije koristiti • Umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh B): <ul style="list-style-type: none"> ○ RA (reumatoidni artritis), PsA (psorijatični artritis) i AS (ankilozantni spondilitis): Dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno. ○ UC (ulcerozni kolitis): Dozu treba smanjiti na 5 mg jednom dnevno kada je naznačena doza kod normalne funkcije jetre 5 mg dva puta dnevno. Dozu treba smanjiti na 5 mg dva puta dnevno kada je naznačena doza kod normalne funkcije jetre 10 mg dva puta dnevno. ○ JIA (juvenilni idiopatski artritis): dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno ili ekvivalent po tjelesnoj težini jednom dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije jetre iznosi 5 mg dva puta dnevno. • Blago oštećenje jetre (Child-Pugh A): Nije potrebna prilagodba doze. 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>IMA LI BOLESNIK DOKAZANO OŠTEĆENJE FUNKCIJE BUBREGA (NA TEMELJU KLIRENSA KREATININA)?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min): <ul style="list-style-type: none"> ○ RA, PsA i AS: Dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno. ○ UC: Dozu treba smanjiti na 5 mg jednom dnevno kada je naznačena doza kod normalne funkcije bubrega 5 mg dva puta dnevno. Dozu treba smanjiti na 5 mg dva puta dnevno kada je naznačena doza kod normalne funkcije bubrega 10 mg dva puta dnevno. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega trebaju ostati na smanjenoj dozi i nakon hemodijalize. ○ JIA: dozu tofacitiniba treba sniziti na 5 mg jednom dnevno ili ekvivalent po tjelesnoj težini jednom dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije bubrega iznosi 5 mg dva puta dnevno. • Blago (klirens kreatinina 50-80 ml/min) ili umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min): Nije potrebna prilagodba doze. 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>IMA LI BOLESNIK BILO KOJU AKTIVNU INFEKCIJU, UKLJUČUJUĆI LOKALIZIRANE INFEKCIJE?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liječenje tofacitinibom ne smije se započeti u bolesnika s aktivnom tuberkulozom, ozbiljnim infekcijama poput sepse ili oportunističkim infekcijama. 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>

<ul style="list-style-type: none"> • Rizike i koristi liječenja treba uzeti u obzir prije započinjanja liječenja tofacitinibom u bolesnika: <ul style="list-style-type: none"> ○ s rekurentnim infekcijama, ○ koji su bili i zloženi tuberkulozi, ○ s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije, ○ koji su boravili ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom ili endemskim mikoza, ○ koji imaju osnovnu bolest zbog koje su skloniji infekcijama (npr. kroničnu bolest pluća u anamnezi). 	
<p>JE LI NAPRAVLJENA PROCJENA I TESTIRANJE BOLESNIKA NA LATENTNU ILI AKTIVNU TUBERKULOZU?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolesnike treba procijeniti i testirati na latentnu ili aktivnu tuberkulozu prije i prema primjenjivim smjernicama tijekom primjene tofacitiniba. • Bolesnike s latentnom tuberkulozom treba liječiti standardnom antimikobakterijskom terapijom prije primjene tofacitiniba. • Antituberkuloznu terapiju treba razmotriti u bolesnika s latentnom ili aktivnom tuberkulozom prema primjenjivim smjernicama. 	DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>JESTE LI OBAVIJESTILI BOLESNIKE DA JE VIRALNA REAKTIVACIJA ZABILEŽENA KOD BOLESNIKA KOJI PRIMAJU TOFACITINIB?</p> <p>Čini se da je u bolesnika liječenih tofacitinibom rizik od herpes zostera veći u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • japanskih ili korejskih bolesnika, • bolesnika s kroničnim oblikom RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD-ova), • bolesnika u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm³, • bolesnika liječenih s 10 mg dva puta dnevno. 	DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>IMA LI BOLESNIK DIVERTIKULITIS U ANAMNEZI?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji mogu biti u povećanom riziku od gastrointestinalnih perforacija (npr. u bolesnika s anamnezom divertikulitisa i u bolesnika koji istodobno koriste kortikosteroide i/ili nesteroidne protuupalne lijekove). 	DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>IMA LI BOLESNIK INTERSTICIJSKU BOLEST PLUĆA U ANAMNEZI?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potrebna je oprez u bolesnika s kroničnom bolesti pluća u anamnezi, jer mogu biti skloniji infekcijama. 	DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>UZIMA LI BOLESNIK TRENUTNO BILO KOJI BIOLOŠKI LIJEK ILI POTENTNE IMUNOSUPRESIVE U ČIJEM SE SLUČAJU TOFACITINIB TEBA IZBJEGAVATI?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib treba izbjegavati u kombinaciji s biološkim lijekovima poput antagonista TNF, antagonista interleukina (IL)-1R, antagonista IL-6R, monoklonskih protutijela anti-CD20, antagonista IL-17, antagonista IL-12/IL-23, antiintegrina, selektivnih modulatora kostimulacije i potentnih imunosupresiva poput azatioprina, ciklosporina, 6-merkaptopurina i takrolimusa zbog mogućnosti povećane imunosupresije i povećanog rizika od infekcije. 	DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA?</p> <p>Ako jest:</p> <p>Je li razmotrili terapijske alternative imajući u vidu povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda, malignih bolesti i smrtnost zbog bilo kojeg razloga?</p> <ul style="list-style-type: none"> • U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, tofacitinib treba primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative. 	DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA, TRENUTNI DUGOTRAJNI ILI BIVŠI DUGOTRAJNI PUŠAČ, IMA LI ATEROSKLEROTIČNU KARDIOVASKULARNU BOLEST U ANAMNEZI ILI DRUGE ČIMBENIKE KARDIOVASKULARNOG RIZIKA?</p>	DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

<p>Ako jest: Jesu li dostupne prikladne terapijske alternative?</p> <p>S obzirom na povećan rizik od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, uključujući infarkt miokarda, tofacitinib treba primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.</p>	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>JESTE LI RAZGOVARALI S BOLESNIKOM KAKO PREPOZNATI SIMPTOME INFARKTA MIOKARDA I HITNO TRAŽITI MEDICINSKU POMOĆ UKOLIKO SE JAVE?</p> <p>Pri pazite u slučaju sljedeće g:</p> <p>Bolesnik treba biti obaviješten da zatraži medicinsku pomoć ako se pojavi iznenadna jaka bol u prsnoj koži ili stezanje (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa), nedostatak zraka, hladan znoj, ošamućenost ili iznenadna omaglica.</p>	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA, TRENUTNI DUGOTRAJNI ILI BIVŠI DUGOTRAJNI PUŠAČ ILI IMA ČIMBENIKE RIZIKA ZA POJAVU MALIGNNE BOLESTI (NPR. TRENUTNA MALIGNNA BOLEST ILI MALIGNNA BOLEST U ANAMNEZI OSIM USPJEŠNO LIJEČENOG NEMELANOMSKOG RAKA KOŽE)?</p> <p>Ako jest: Jesu li dostupne prikladne terapijske alternative?</p> <p>S obzirom na povećan rizik od pojave malignih bolesti, tofacitinib treba primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.</p>	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>IMA LI BOLESNIK RIZIK ZA RAZVOJ VENSKE TROMBOEMBOLIJE?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rizici za vensku tromboemboliju uključuju (ali nisu isključivi): <ul style="list-style-type: none"> ○ Prethodna venska tromboembolija ○ Bolesnici koji će biti podvrgnuti opsežnom kirurškom zahvatu ○ Imobilizacija ○ Infarkt miokarda (unutar zadnja 3 mjeseca) ○ Zatajenje srca ○ Primjena kombinacije hormonskih kontraceptiva ili nadomjesne hormonske terapije ○ Nasljedni poremećaj koagulacije ○ Maligna bolest • Dodatni rizički faktori za VTE koje treba uzeti u obzir uključuju: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dob ○ Pretilost (Indeks tjelesne mase (BMI) ≥ 30) ○ Dijabetes ○ Hipertenzija ○ Pušenje • Tofacitinib treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika s poznatim rizikom za vensku tromboemboliju, bez obzira na indikaciju i doziranje. <p>Za bolesnike s reumatoidnim artritisom s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju potrebno je razmotriti pretrage razine D-dimera nakon približno 12 mjeseci liječenja. Ako je rezultat testa D-dimera $\geq 2 \times$ GGN, potrebno je potvrditi da kliničke koristi nadilaze rizike prije donošenja odluke o nastavku liječenja tofacitinibom.</p>	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>JESTE LI RAZGOVARALI S BOLESNIKOM KAKO PREPOZNATI SIMPTOME VENSKE TROMBOEMBOLIJE I PLUĆNE EMBOLIJE TE HITNO TRAŽITI MEDICINSKU POMOĆ UKOLIKO SE JAVE?</p>	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<p>Pri pazite u slučaju sljedećeg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolesnici trebaju biti obaviješteni da zatraže medicinsku pomoć ako imaju nagli nedostatak zraka ili teškoće s disanjem, bol u prstima ili gornjem dijelu leđa, oteknuće noge ili ruke, bol ili osjetljivost u nozi, crvenilo ili promjenu boje noge ili ruke tijekom primjene tofacitiniba. • Potrebno je odmah pregledati bolesnike sa znakovima i simptomima venske tromboembolije i plućne embolije te prekinuti primjenu tofacitiniba u bolesnika sa sumnjom na vensku tromboemboliju ili plućnu emboliju bez obzira na dozu ili indikaciju. 	
<p>JESU LI IZMJERENI BROJ LIMFOCITA I NEUTROFILA TE RAZINA HEMOGLOBINA U BOLESNIKA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liječenje se ne preporučuje započinjati u bolesnika s: <ul style="list-style-type: none"> ○ niskim apsolutnim brojem limfocita (ALC) (<750 stanica/mm³ u odraslih i pedijatrijskih bolesnika) ○ niskim apsolutnim brojem neutrofila (ANC) (<1000 stanica/mm³ u odraslih bolesnika i <1200 stanica/mm³ u pedijatrijskih bolesnika) ○ niskom razinom hemoglobina (<9 g/dl u odraslih bolesnika i <10 g/dl u pedijatrijskih bolesnika) 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>IMA LI BOLESNIK POVIŠENE VRIJEDNOSTI ALANIN AMINOTRANSFERAZE (ALT) ILI ASPARTAT AMINOTRANSFERAZE (AST)?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oprez je potreban kad se razmatra započinjanje liječenja tofacitinibom u bolesnika s povišenim ALT ili AST. • Nakon početka terapije, preporučuje se rutinsko praćenje jetrene funkcije i hitna ispitivanja uzroka svakog zamijećenog povišenja jetrenih enzima, kako bi se i identificirali potencijalni slučajevi oštećenja jetre uzrokovana lijekom. 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>IMA LI BOLESNIK POVIŠENE RAZINE LIPIDA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je pratiti vrijednosti lipida (ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliceridi) zbog mogućeg porasta vrijednosti nakon uvođenja tofacitiniba. 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>IMA LI BOLESNIK POVIŠENU RAZINU GLUKOZE?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je pratiti razinu glukoze u krvi zbog moguće hipoglikemije. • U bolesnika koji primaju lijek za dijabetes prijavljena je hipoglikemija nakon uvođenja tofacitiniba. U slučaju pojave hipoglikemije može biti potrebna prilagodba doze antidiabetika. 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>JE LI BOLESNIK DO SADA PRIMIO SVA CJEPIVA PREMA TRENUTNIM SMJERNICAMA ZA CIJEPLJENJE?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prije početka liječenja tofacitinibom preporučuje se da su svi bolesnici, a osobito bolesnici s pJIA i jPsA, procijepljeni prema trenutnim smjernicama za cijepljenje. Preporučuje se živa cjepiva ne davati istodobno s tofacitinibom. Kod odluke o primjeni živih cjepiva prije liječenja tofacitinibom treba uzeti u obzir postojeću imunosupresiju u pojedinog bolesnika. • Sukladno smjernicama za cijepljenje, potrebno je razmotriti profilaktičko cijepljenje protiv herpes zoster. Osobitu pažnju treba posvetiti bolesnicima s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova. Ako se primjenjuje živo cjepivo protiv herpes zoster, treba ga primijeniti samo u bolesnika s poznatom a namernom poboljenih vodenih kozica ili u onih koji su seropozitivni na virus <i>varicella zoster</i> (VZV). Ako se vodene kozice ne mogu sa sigurnošću potvrditi iz povijesti bolesti, preporučuje se napraviti test na protutijela protiv VZV. • Cijepljenje živim cjepivima treba provesti najmanje 2 tjedna, a poželjno 4 tjedna prije početka liječenja tofacitinibom ili prema trenutnim smjernicama za cijepljenje obzirom na primjenu imunomodulatornih lijekova. 	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p>Raspraviti s bolesnikom:</p> <p>JESTE LI RASPRAVILI S BOLESNIKOM O SVIM KORISTIMA I RIZICIMA TOFACITINIBA?</p> <p>JESTE LI BOLESNIKU DALI KARTICU S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA?</p>	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

JESTE LI RASPRAVILI S BOLESNIKOM KAKO TREBA KORISTITI KARTICU S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED). CInMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave na neki od načina za prijavljivanje koji su dostupni na internet stranici CInMED-a (<https://cinmed.me/farmakovigilanca/prijava-nezeljenog-dejstva-lijeka/>).