

## **LISTA PROVJERE ZA PROPISIVAČA TIJEKOM LIJEČENJA LIJEKOM XELJANZ (tofacitinibcitrat)**

**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.**

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.

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) 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.

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 TIJEKOM LIJEČENJA NAMIJENJENA JE VAMA KAO PODSJETNIK O RIZICIMA VEZANIM UZ PRIMJENU TOFACITINIBA I PREPORUČENE TESTOVE TIJEKOM PRIMJENE TOFACITINIBA.**

**Bolesnik:**

**Datum:**

Tijekom liječenja tofacitinibom, molimo kod svakog posjeta provjerite sljedeće:

<p><b>JESTE LI U BOLESNIKA S JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM (JIA) KOJI SU UZIMALI TOFACITINIB 18 TJEDANA, A NISU POKAZALI KLINIČKO POBOLJŠANJE, RAZMISLILI O SLJEDEĆEM?</b></p> <p>Dostupni podaci pokazuju da se kliničko poboljšanje opaža unutar 18 tjedana od početka liječenja tofacitinibom. Nastavak terapije treba pažljivo preispitati kod bolesnika koji u tom vremenskom razdoblju ne pokazuje kliničko poboljšanje.</p>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>JE LI BOLESNICA TRENUTNO TRUDNA ILI PLANIRA TRUDNOCU?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primjena tofacitiniba tijekom trudnoće je kontraindicirana.</li> <li>• Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja tofacitinibom i do najmanje 4 tjedna nakon zadnje doze.</li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>DOJI LI BOLESNICA ILI PLANIRA DOJITI?</b></p> <p>Oprez kod sljedećeg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primjena tofacitiniba je kontraindicirana tijekom dojenja.</li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA?</b></p> <p><b>Ako jest:</b></p> <p><b>Jeste li razmotrili terapijske alternative imajući u vidu povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda, malignih bolesti i smrtnost zbog bilo kojeg razloga?</b></p> <p>U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, tofacitinib treba primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.</p>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA, TRENUTNI DUGOTRAJNI ILI BIVŠI DUGOTRAJNI PUŠAČ, IMA ATEROSKLEROTIČNU KARDIOVASKULARNU BOLEST U ANAMNEZI ILI DRUGE ČIMBENIKE KARDIOVASKULARNOG RIZIKA?</b></p> <p><b>Ako jest:</b></p> <p><b>Jesu li dostupne prikladne terapijske alternative?</b></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>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA, TRENUTNI DUGOTRAJNI ILI BIVŠI DUGOTRAJNI PUŠAČ ILI IM ČIMBENIKE RIZIKA ZA POJAVU MALIGNNE BOLESTI (NPR. TRENUTNA MALIGNNA BOLEST ILI MALIGNNA BOLEST U ANAMNEZI OSIM USPJEŠNO LIJEČENOG NEMELANOMSKOG RAKA KOŽE )?</b></p> <p><b>Ako jest:</b></p> <p><b>Jesu li dostupne prikladne terapijske alternative?</b></p>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<p>S obzirom na povećan rizik od pojave malignih bolesti, tofacitinib treba primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.</p>	
<p><b>IMA LI BOLESNIK RIZIK ZA RAZVOJ VENSKE TROMBOEMBOLIJE?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tofacitinib treba primijenjivati s oprezom kod bolesnika s poznatim rizikom za vensku tromboemboliju, bez obzira na indikaciju i doziranje.</li> <li>Faktore rizika za vensku tromboemboliju vidjeti u Vodiču za propisivače.</li> </ul> <p>Potrebno je odmah pregledati bolesnike sa znakovima i simptomima venske tromboembolije i prekinuti primjenu tofacitiniba u bolesnika sa sumnjom na vensku tromboemboliju bez obzira na dozu ili indikaciju.</p>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>ZA BOLESNIKE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM S POZNATIM ČIMBENICIMA RIZIKA ZA VENSKU TROMBOEMBOLIJU, JESTE LI NAPRAVILI PRETRAGE RAZINA D-DIMERA NAKON Približno 12 MJESECI LIJEČENJA I JE LI REZULTAT TESTA D-DIMERA <math>\geq 2 \times</math> GGN?</b></p> <p>Ako jest, nadilaze li kliničke koristi rizike nastavka liječenja tofacitinibom?</p>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>JESTE LI ZA BOLESNIKE SA ULCEROZNI KOLITISOM (UC) KOJI NEMAJU ODGOVOR NA TOFACITINIB 5 MG DVAPUT DNEVNO RAZMISLILI O SLJEDEĆEM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U bolesnika s UC koji nisu izloženi povećanom riziku od pojave venske tromboembolije, MACE-a i maligne bolesti može se uzeti u obzir primjena 10 mg tofacitiniba peroralno dva puta dnevno ako bolesnik nije imao odgovor na opcije zamjenskog liječenja za ulcerozni kolitis, kao što je liječenje inhibitorom čimbenika nekroze tumora.</li> <li>Ne preporučuje se primjenjivati 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno kao terapiju održavanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom s utvrđenim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju, velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. major adverse cardiovascular event, MACE) i maligne bolesti osim u slučaju kada prikladno zamjensko liječenje nije dostupno.</li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>IMA LI BOLESNIK BILO KAKVIH NOVIH ZNAKOVA ILI SIMPTOMA INFEKCIJE?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolesnike treba procijeniti i testirati na latentnu ili aktivnu infekciju prema primjenjivim smjernicama tijekom primjene tofacitiniba</li> <li>Ako se tijekom liječenja razviju nove infekcije, molim poduzmite neku od preporučenih radnji navedenih u nastavku: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prekinite liječenje tofacitinibom.</li> <li>Pokrenite i promptno dovršite dijagnostičko testiranje odgovarajuće za imunokompromitiranog bolesnika.</li> <li>Započnite s odgovarajućom antimikrobnom terapijom.</li> <li>Pažljivo pratite bolesnika i njegov broj neutrofila.</li> </ul> </li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>IMA LI BOLESNIK NOVIH ABDOMINALNIH ZNAKOVA ILI SIMPTOMA?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U bolesnika s novim abdominalnim znakovima i simptomima napraviti promptnu procjenu za ranu identifikaciju gastrointestinalne perforacije.</li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>IMA LI BOLESNIK NOVE ILI POGORŠANJE POSTOJEĆIH ZNAKOVA ILI SIMPTOMA INTERSTICIJSKE BOLESTI PLUĆA?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U bolesnika s kroničnom bolesti pluća u anamnezi preporučuje se oprez, jer mogu biti skloniji infekcijama. Slučajevi intersticijske bolesti pluća (neki od njih sa smrtnih ishodom) prijavljeni su u bolesnika liječenih tofacitinibom.</li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<p><b>JE LI IZMJEREN APSOLUTAN BROJ LIMFOCITA (ALC)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako je broj limfocita između 500 i 750 stanica/mm<sup>3</sup> (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja), doziranje tofacitiniba treba smanjiti ili prekinuti.</li> <li>• Kad je broj limfocita veći od 750 stanica/mm<sup>3</sup>, nastaviti s klinički prikladnim liječenjem tofacitinibom.</li> <li>• Ako je broj limfocita manji od 500 stanica/mm<sup>3</sup> (potvrđeno ponovljenim testiranjem unutar 7 dana), prekinuti primjenu tofacitiniba.</li> </ul> <p>Limfocite treba određivati na početku i svaka 3 mjeseca tijekom liječenja.</p>	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p><b>JE LI IZMJEREN APSOLUTNI BROJ NEUTROFILA (ABN)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako je ABN veći od 1000 stanica/mm<sup>3</sup>, održati dozu.</li> <li>• Ako je ABN između 500 i 1000 stanica/mm<sup>3</sup> (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja), smanjiti ili prekinuti doziranje.</li> <li>• Kada je ABN &gt; 1000 stanica/mm<sup>3</sup>, nastaviti s klinički prikladnim liječenjem</li> <li>• Ako je ABN &lt;500 stanica/mm<sup>3</sup> (potvrđeno ponovljenim testiranjem unutar 7 dana), prekinuti liječenje.</li> </ul> <p>Neutrofile treba određivati na početku, nakon 4 do 8 tjedana liječenja i potom svaka 3 mjeseca.</p>	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p><b>KOJA JE ZADNJA IZMJERENA RAZINA HEMOGLOBINA?</b></p> <p><b>Pripazite na sljedeće:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako je pad manji ili jednak 2 g/dl, ili vrijednost veća ili jednaka 9,0 g/dl, održati dozu.</li> <li>• Ako je pad veći od 2 g/dl, ili vrijednost manja od 8,0 g/dl (potvrđeno ponovljenim testiranjem), prekinuti primjenu tofacitiniba dok se razina hemoglobina ne normalizira.</li> <li>• Hemoglobin treba pratiti na početku i nakon 4 do 8 tjedana liječenja, te svaka 3 mjeseca nakon toga.</li> </ul>	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p><b>PRATE LI SE LIPIDNI PARAMETRI RUTINSKI (TJ. 8 TJEDANA OD POČETKA LIJEČENJA TOFACITINIBOM)?</b></p>	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>
<p><b>TESTIRAJU LI SE JETRENI ENZIMI RUTINSKI?</b></p> <p><b>Pripazite na sljedeće:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutinsko praćenje jetrenih enzima i promptno istraživanje uzroka porasta jetrenih enzima preporučuje se kako bi se identificirali potencijalni slučajevi jatrogene ozljede jetre.</li> <li>• Ako se sumnja na jatrogeni ozljedu jetre, primjenu tofacitiniba treba prekinuti dok se ova dijagnoza ne isključi.</li> </ul>	<p>DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/></p>

## 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/>).