

VODIČ ZA PROPISIVAČA ZA DOZIRANJE, PRIMJENU, NADZOR I UPRAVLJANJE RIZICIMA LIJEKA XELJANZ (tofacitinibcitrat)

Ovaj vodič 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 ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Raspravite o rizicima primjene lijeka Xeljanz s bolesnikom koristeći Karticu s upozorenjima za bolesnika i kontrolnu listu za propisivača tijekom inicijalnog probira.

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)

- Bolesnicima treba dati karticu s upozorenjima za bolesnika i treba ih savjetovati da ju nose sa sobom još najmanje 2 mjeseca nakon primitka zadnje doze lijeka XELJANZ.
- Imajući u vidu povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda, malignih bolesti i smrtnosti iz bilo kojeg razloga kod primjene tofacitiniba u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, tofacitinib treba primjenjivati u tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.
- Nužan je oprez kod bolesnika sa čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju.
- Ne preporučuje se uzimanje 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u svrhu terapije održavanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji u anamnezi imaju čimbenike rizika od pojave venske tromboembolije, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (eng. MACE) i malignih bolesti, samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.
- Razmotrite rizike i koristi od liječenja lijekom XELJANZ u bolesnika koji su u većem riziku od razvoja ozbiljnih infekcija, uključujući bolesnike:
 - s rekurentnim infekcijama,
 - koji su bili izloženi tuberkulozi, koji su boravili ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom ili endemskom mikozaom,
 - s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije,
 - koji imaju osnovnu bolest zbog koje mogu biti skloniji infekcijama, poput dijabetesa.
- Procijenite i testirajte bolesnika na latentnu ili aktivnu infekciju tuberkulozom. Bolesnike s latentnom TBC treba liječiti prije primjene lijeka XELJANZ.
- Svi bolesnici, a osobito pJIA (poliartikularni juvenilni idiopatski artritis) i jPsA (juvenilni psorijatični artritis) bolesnici, trebaju biti procijepljeni prema važećim smjernicama za cijepljenje. Reaktivacija virusa i slučajevi reaktivacije herpes virusa (npr. herpes zoster) zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima s lijekom XELJANZ. Čini se da je rizik od herpes zostera veći u japanskih ili korejskih bolesnika liječenih lijekom XELJANZ.

- Probir na virusni hepatitis treba provesti u skladu s kliničkim smjernicama.
- Razmotrite bolesnikove čimbenike kardiovaskularnog rizika, u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni dugotrajni ili bivši dugotrajni pušači i u bolesnika s aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima u anamnezi ili drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika.
 - Tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.
- Razmotrite bolesnikove čimbenike rizika od malignih bolesti, uključujući bolesnike u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni dugotrajni ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti (npr. postojeća maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože).
 - Tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.
- Ne preporučuje se započeti liječenje u bolesnika s:
 - niskim apsolutnim brojem limfocita (<750 stanica/mm³)
 - niskim apsolutnim brojem neutrofila (<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).

Posebnosti doziranja i načina primjene u indikaciji ulcerozni kolitis (UC)

Uvodno liječenje (tjedan 0. do 8. tjedna s produljenjem do 16. tjedna, ako je potrebno)

Preporučena doza je 10 mg i uzima se peroralno dva puta dnevno za uvodno liječenje tijekom 8 tjedana. U bolesnika koji ne ostvare adekvatnu terapijsku korist do 8. tjedna, uvodna doza od 10 mg dva puta dnevno može se produžiti dodatnih 8 tjedana (ukupno 16 tjedana), nakon koje slijedi primjena 5 mg dva puta dnevno za održavanje. Uvodno liječenje lijekom XELJANZ potrebno je prekinuti u svakog bolesnika koji ne pokaže dokaz terapijske koristi do 16. tjedna.

Terapija održavanja (nakon uvodnog liječenja)

Preporučena doza za terapiju održavanja je 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno peroralno.

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.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom 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 se u bolesnika smanji odgovor na 5 mg tofacitiniba primijenjenog dva puta dnevno i ako bolesnik nije imao odgovor na opcije zamjenskog liječenja za ulcerozni kolitis, kao što je liječenje inhibitorom čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF). Primjena 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno za terapiju održavanja treba trajati što je moguće kraće. Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja je učinkovita u održavanju odgovora.

Primjena kortikosteroida u bolesnika s odgovorom na liječenje lijekom XELJANZ može se smanjiti i/ili trajno prekinuti u skladu sa standardnom skrbi.

Ponovno liječenje ulceroznog kolitisa

Ako dođe do privremenog prekida terapije, može se razmotriti ponovno liječenje lijekom XELJANZ. Ako je došlo do gubitka odgovora, može se razmotriti ponovljeno uvodno liječenje uz primjenu XELJANZ filmom obloženih tableta od 10 mg dva puta dnevno. Razdoblje privremenog prekida liječenja u kliničkim se ispitivanjima produžilo do 1 godine. Djelotvornost se može ponovno ostvariti uzimanjem doze od 10 mg dva puta dnevno tijekom 8 tjedana.

Primjena lijeka u posebnim populacijama

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Podaci su ograničeni u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih.

Imajući u vidu povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda, malignih bolesti i smrtnosti iz bilo kojeg razloga kod primjene tofacitiniba u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, tofacitinib treba primjenjivati u tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

- Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min).
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min): Dozu treba sniziti na 5 mg jednom dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije bubrega iznosi 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem jednom dnevno (indicirano kod RA). Dozu treba sniziti na 5 mg dva puta dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije bubrega iznosi 10 mg dva puta dnevno u bolesnika s UC. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega moraju ostati na sniženoj dozi čak i nakon hemodijalize.

Bolesnici s oštećenjem jetre

- Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child Pugh A).
- Umjereni oštećenje jetre (Child Pugh B): Dozu treba sniziti na 5 mg jednom dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije jetre iznosi 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem jednom dnevno (indicirano kod RA). Dozu treba sniziti na 5 mg dva puta dnevno kada indicirana doza u slučaju normalne funkcije jetre iznosi 10 mg dva puta dnevno u bolesnika s UC.
- XELJANZ se ne smije primijenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

- Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba u djece mlađe od 2 godine s poliartritičnim JIA i juvenilnim PsA nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.
- Sigurnost i djelotvornost tofacitiniba u djece u mlađe od 18 godina s drugim indikacijama (npr. ulcerativni kolitis) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Samo u pedijatrijskih bolesnika: 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.

Liječenje reumatoidnog artritisa (RA), psorijatičnog artritisa (PsA), ulceroznog kolitisa (UC), juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) i ankilozantnog spondilitisa (AS) tofacitinibom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju ovih bolesti.

Tofacitinib treba izbjegavati u kombinaciji s biološkim lijekovima i potentnih imunosupresiva zbog mogućnosti povećane imunosupresije i povećanog rizika od infekcije.

Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u sažetku opisa svojstava lijeka
- aktivna tuberkuloza (TBC) ili neka od ozbiljnih infekcija poput sepse ili oportunističkih infekcija
- teško oštećenje funkcije jetre
- trudnice i dojilje

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja lijekom XELJANZ i do najmanje 4 tjedna nakon zadnje doze.

Praćenje laboratorijskih parametara

Provjerite bolesnikove laboratorijske parametre, uključujući limfocite, neutrofile, hemoglobin, lipide i jetrene enzime.

Laboratorijski parametri	Rutinsko praćenje	Laboratorijska vrijednost	Preporučene radnje
Limfociti (ALC=apsolutni broj limfocita)	Na početku, zatim svaka 3 mjeseca	Veći ili jednak 750 stanica/mm ³	Dozu treba održati.
		Između 500 do 750 stanica/mm ³ (potvrđeno ponovljenim testiranjem)	Doziranje treba smanjiti ili prekinuti. Doziranje treba prekinuti u bolesnika koji uzimaju lijek XELJANZ 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem jednom dnevno. Doziranje treba smanjiti na 5 mg dva puta dnevno u bolesnika s UC koji uzimaju lijek XELJANZ 10 mg dva puta dnevno. Kad je broj limfocita veći od 750, nastaviti s klinički prikladnim liječenjem.
		Manji od 500 stanica/mm ³ (potvrđeno ponovljenim testiranjem)	Doziranje treba prekinuti.
Neutrofile (ABN=apsolutni broj neutrofila)	Na početku, nakon 4 do 8 tjedana liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca	ABN veći od 1000 stanica/mm ³	Dozu treba održati.
		ABN 500–1000 stanica/mm ³ (potvrđeno ponovljenim testiranjem)	Kod perzistirajućeg smanjenja (2 uzastopna rezultata u tom rasponu kod rutinskog testiranja) u tom rasponu, doziranje treba smanjiti ili prekinuti. Doziranje treba prekinuti kod bolesnika koji uzimaju XELJANZ 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem. Doziranje treba smanjiti na 5 mg dva puta dnevno kod bolesnika s UC koji uzimaju XELJANZ 10 mg dva puta dnevno. Kad je ABN veći od 1000 stanica/mm ³ , nastaviti s klinički prikladnim liječenjem.
		ABN manji od 500 stanica/mm ³ (potvrđeno ponovljenim testiranjem)	Ako je laboratorijska vrijednost potvrđena ponovljenim testiranjem unutar 7 dana, doziranje treba prekinuti.
Hemoglobin	Na početku, nakon 4 do 8 tjedana liječenja,	Pad manji ili jednak 2 g/dl ili vrijednost veća od ili jednaka 9,0 g/dl	Dozu treba održati.

Laboratorijski parametri	Rutinsko praćenje	Laboratorijska vrijednost	Preporučene radnje
	a zatim svaka 3 mjeseca	Pad veći od 2 g/dl ili vrijednost manja od 8,0 g/dl (potvrđeno ponovljenim testiranjem)	Doziranje treba prekinuti sve dok se razina hemoglobina ne normalizira.
Lipidi	Nakon 8 tjedana od početka liječenja	NP	Zbrinuti prema kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije
Jetreni enzimi	Rutinsko praćenje	NP	Nakon inicijacije, preporučuju se rutinsko praćenje jetrene funkcije i hitna ispitivanja uzroka svakog zamijećenog povišenja jetrenih enzima kako bi se identificirali potencijalni slučajevi jatrogenog oštećenja jetre

Kombinacija s drugima terapijama

XELJANZ nije ispitan i treba izbjegavati njegovu upotrebu u kombinaciji s biološkim lijekovima poput antagonista čimbenika nekroze tumora (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, 6-merkaptopurina, ciklosporina i takrolimusa zbog mogućnosti povećane imunosupresije i uvećanog rizika od infekcije.

Veća je incidencija štetnih događaja uz kombinaciju lijeka XELJANZ s MTX-om u odnosu na monoterapiju lijekom XELJANZ u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa.

Primjena u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih

Imajući u vidu povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda, malignih bolesti i smrtnosti zbog bilo kojeg razloga kod primjene pri lijeka XELJANZ u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, XELJANZ treba primijenjivati u tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Venska tromboembolija

U bolesnika koji su uzimali tofacitinib zabilježeni su duboka venska tromboza i ozbiljni venski tromboembolijski događaji, uključujući plućnu emboliju, od kojih su neki imali smrtni ishod. U randomiziranom kliničkom ispitivanju sigurnosti primjene nakon stavljanja u promet, provedenom na bolesnicima u dobi od 50 ili više godina koji imaju reumatoidni artritis i najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, pri uzimanju lijeka XELJANZ zabilježen je u usporedbi s inhibitorima TNF-a povećan rizik od pojave venske tromboembolije koji ovisi o dozi. Većina tih događaja je bila ozbiljna i neki slučajevi plućne embolije su rezultirali smrću.

Nužan je oprez kod primjene tofacitiniba u bolesnika s čimbenicima rizika od pojave venske tromboembolije u anamnezi bez obzira na indikaciju i dozu.

Za bolesnike s reumatoidnim artritismom s poznatim čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju potrebno je razmotriti pretrage razina 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.

Čimbenici rizika od pojave venske tromboembolije uključuju:

- prethodnu vensku tromboemboliju
- bolesnike koji će biti podvrgnuti opsežnijem kirurškom zahvatu
- imobilizaciju
- infarkt miokarda (unutar prethodna 3 mjeseca)
- zatajenje srca
- primjenu kombinacije hormonskih kontracepcijskih sredstava ili hormonske nadomjesne terapije
- naslijeđeni poremećaj koagulacije,
- maligne bolesti.

Potrebno je uzeti u obzir dodatne čimbenike rizika od pojave venske tromboembolije kao što je dob, pretilost (BMI ≥ 30), dijabetes, hipertenzija i pušački status. Potrebno je redovno iznova pregledavati bolesnike tijekom liječenja tofacitinibom radi procjene promjena u riziku od pojave venske tromboembolije.

Ne preporučuje se uzimanje 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno u svrhu terapije održavanja u bolesnika s UC koji imaju čimbenike rizika od pojave venske tromboembolije u anamnezi, osim ako nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje.

Bolesnike treba upoznati sa mogućim simptomima venske tromboembolije i uputiti ih da zatraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se simptomi jave. Potrebno je odmah pregledati bolesnike sa znakovima i simptomima venske tromboembolije i prekinuti primjenu lijeka XELJANZ, bez obzira na dozu i indikaciju.

Ozbiljne infekcije

Ozbiljne i ponekad smrtonosne infekcije zbog bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih gljivičnih, virusnih ili drugih oportunističkih patogena prijavljene su u bolesnika koji primaju tofacitinib.

- Najčešće ozbiljne infekcije prijavljene uz XELJANZ bile su pneumonija, celulitis, herpes zoster, infekcija urinarnog trakta, divertikulitis i apendicitis. Među oportunističkim infekcijama, TBC i ostale mikobakterijske infekcije, kriptokokna infekcija, histoplazmoza, ezofaringealna kandidijaza, multidermatomski herpes zoster, citomegalovirus, infekcija BK virusom i listerioza bile su prijavljene uz XELJANZ. Neki su bolesnici imali kliničku sliku više diseminirane nego lokalizirane bolesti, pri čemu su bolesnici češće uzimali imunomodulatorne lijekove poput metotreksata ili kortikosteroida koji, uz reumatoidni artritis ili psorijatični artritis, mogu doprinijeti infekciji. Mogu se javiti i druge ozbiljne infekcije koje nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima (npr. kokcidioidomikoza). Rizik od oportunističkih infekcija je veći na azijskom zemljopisnom području.
- Bolesnike treba pomno nadzirati na razvoj znakova i simptoma infekcije tijekom i nakon liječenja lijekom XELJANZ. Liječenje treba prekinuti ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, oportunističku infekciju ili sepsu. Bolesnik koji razvije novu infekciju tijekom liječenja lijekom XELJANZ mora proći promptno i cjelovito dijagnostičko testiranje prikladno za imunokompromitiranog bolesnika i započeti odgovarajuću antimikrobnu terapiju uz pomno nadziranje.
- Oprez se preporučuje kod liječenja lijekom XELJANZ u:
 - starijih osoba i dijabetičara, obzirom na općenito veću incidenciju infekcija
 - bolesnika s kroničnom bolesti pluća u anamnezi, jer mogu biti skloniji infekcijama.
 - bolesnika s limfopenijom.

U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih XELJANZ se treba primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Liječenje tofacitinibom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući lokalizirane infekcije.

Za više informacija o zbrinjavanju pacijenata ovisno o nalazima limfocita i neutrofila molimo pogledajte u SPC-u Tablicu 3: Nizak apsolutni broj limfocita i Tablicu 4: Nizak apsolutni broj neutrofila te dio 4.4. Laboratorijski parametri.

Tuberkuloza

Rizike i koristi liječenja treba uzeti u obzir prije započinjanja liječenja lijekom XELJANZ u bolesnika koji su :

- bili izloženi tuberkulozi
- prebivali ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom ili endemskim mikozama

Bolesnike treba procijeniti i testirati na latentnu ili aktivnu infekciju prije i prema primjenjivim smjernicama tijekom primjene lijeka XELJANZ.

Bolesnike s latentnom tuberkulozom, čiji je test pozitivan, treba liječiti standardnom antimikobakterijskom terapijom prije primjene tofacitiniba.

Također treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja tofacitinibom u bolesnika u kojih je test na tuberkulozu negativan ali koji su u anamnezi imali latentnu ili aktivnu tuberkulozu te se ne može potvrditi jesu li bili liječeni na odgovarajući način; ili u bolesnika u kojih je test negativan ali imaju čimbenike rizika za infekciju tuberkulozom.

Reaktivacija virusa

Reaktivacija virusa i slučajevi reaktivacije herpes virusa (primjerice, herpes zoster) zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima lijeka XELJANZ. U bolesnika liječenih lijekom XELJANZ incidencija herpes zostera veća je:

- u japanskih i korejskih bolesnika
- u bolesnika u kojih je apsolutni broj limfocita (ALC) manji od 1000 stanica/mm³
- u bolesnika s kroničnim oblikom RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova
- u bolesnika s ulceroznim kolitisom liječenih s 10 mg filmom obloženih tableta dva puta dnevno.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (uključujući infarkt miokarda)

U bolesnika koji uzimaju XELJANZ zabilježeni su veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE).

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika kod primjene lijeka XELJANZ uočena je povećana incidencija infarkta miokarda u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a.

U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni dugotrajni ili bivši dugotrajni pušači i u bolesnika s aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima u anamnezi ili drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Bolesnike treba upoznati s mogućim simptomima infarkta miokarda i uputiti ih da zatraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se simptomi jave.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj

- Tofacitinib može utjecati na obranu domaćina od malignih bolesti.
- U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba primijećena povećana incidencija malignih bolesti, osobito NMSC-a, raka pluća i limfoma, u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a.
- NMSC, rak pluća i limfom u bolesnika liječenih tofacitinibom opaženi su i u drugim kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet.
- Druge maligne bolesti u bolesnika liječenih tofacitinibom opažene su u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući, među ostalim, rak dojke, melanom, rak prostate i rak gušterače.
- U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su trenutni dugotrajni ili bivši dugotrajni pušači i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti (npr. postojeća maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože) tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.
- Preporučuju se periodični pregledi kože u bolesnika koji imaju povećani rizik od raka kože.

Intersticijska bolest pluća

Slučajevi intersticijske bolesti pluća (neki od njih sa smrtnim ishodom) prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom XELJANZ u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa i u postmarketinškom praćenju, premda uloga inhibicije Janus kinaze (JAK) u ovim slučajevima nije poznata. Poznato je da su azijski bolesnici s RA u većem riziku od intersticijske bolesti pluća, stoga je u liječenju tih bolesnika potreban oprez.

Gastrointestinalne perforacije

Slučajevi gastrointestinalne perforacije prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima, iako uloga JAK inhibicije u tim događajima nije poznata.

XELJANZ treba koristiti uz oprez u bolesnika koji bi mogli imati povećan rizik od gastrointestinalnih perforacija (npr. u bolesnika s anamnezom divertikulitisa i u bolesnika koji istodobno koriste kortikosteroide i/ili nesteroidne protuupalne lijekove). U bolesnika u kojih se po prvi puta pojave abdominalni znakovi i simptomi treba odmah napraviti procjenu u svrhu rane identifikacije gastrointestinalne perforacije.

Cijepljenje

Prije početka liječenja lijekom XELJANZ preporučuje se da su svi bolesnici, a osobito bolesnici s pJIA i jPsA, procijepljeni prema važećim smjernicama za cijepljenje.

- Preporučuje se živa cjepiva ne davati istodobno s lijekom XELJANZ. Kod odluke o primjeni živih cjepiva prije liječenja lijekom XELJANZ treba uzeti u obzir postojeću imunosupresiju u pojedinog bolesnika.
- Potrebno je uzeti u obzir profilaktičko cijepljenje protiv herpes zostera, sukladno smjernicama za cijepljenje. 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 zostera, treba ga primijeniti samo u bolesnika s poznatom anamnezom preboljenih vodenih kozica ili u onih koji su seropozitivni na virus varicella zoster (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 lijekom XELJANZ ili prema važećim smjernicama za cijepljenje obzirom na primjenu imunomodulatornih lijekova.

Savjetovanje bolesnika

Važno je da rizike vezane uz primjenu tofacitiniba raspravite s bolesnikom i, ako je primjenjivo, s bolesnikovim skrbnicima.

Kartica s upozorenjima za bolesnika priređena je kako bi pomogla bolesnicima u razumijevanju rizika povezanih s lijekom XELJANZ i podsjetila ih da zatraže hitnu medicinsku pomoć ako dožive bilo koji od znakova i simptoma navedenih u nastavku.

- **Svatom bolesniku kojem je propisan lijek XELJANZ potrebno je uručiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i podsjetiti ih da ju nose sa sobom najmanje 2 mjeseca nakon primjene zadnje doze lijeka XELJANZ.**
- Potrebno je raspraviti rizike sa svakim bolesnikom i provjere razumije li ih
- Potrebno je provjeriti nosi li bolesnik sa sobom karticu s upozorenjima za bolesnika, osobito kod posjete liječničkoj ordinaciji i/ili jedinici hitne pomoći.

Trebate podsjećati bolesnike da zatraže hitnu medicinsku pomoć ako dožive bilo koji od znakova i simptoma navedenih u nastavku:

- Ako primijete iznenađan nedostatak zraka ili otežano disanje, bol u prsnoj koži ili bol u gornjem dijelu leđa, oticanje noge ili ruke, bol ili osjetljivost u nozi, crvenilo ili promjenu boje noge ili ruke tijekom liječenja lijekom XELJANZ, jer to mogu biti znaci krvnog ugruška u plućima ili venama.
- Ako dožive moguće simptome alergijske reakcije poput stezanja u prsnoj koži, piskanja, teške omaglice ili ošamućenosti, oticanja usnica, jezika ili grla, svrbeža ili osipa na koži kod uzimanja lijeka XELJANZ, ili ubrzo nakon uzimanja lijeka XELJANZ.
- Ako razviju simptome infekcije, poput vrućice, ustrajnog kašlja, gubitka tjelesne težine ili pretjeranog umora.
- Ako razviju simptome herpes zostera, poput bolnih osipa ili mjehurića.
- Ako su bili u bliskom kontaktu s osobom koja boluje od tuberkuloze.
- Ako razviju jaku bol u prsištu ili stezanje (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa), nedostatak zraka, hladan znoj, ošamućenost ili iznenađnu omaglicu, što mogu biti znakovi srčanog udara.
- Ako razviju novotvorine na koži ili bilo kakve promjene na postojećim madežima ili mrljama.
- Ako razviju simptome intersticijske bolesti pluća, poput nedostatka daha.

- Ako razviju abdominalne znakove i simptome poput boli u želucu, boli u trbuhu, krvi u stolici ili bilo koje promjene crijevnih navika praćene vrućicom.
- Ako im koža poprimi žutu boju te osjete mučninu ili povraćanje.
- Ako bolesnik treba primiti cjepivo. Bolesnici ne smiju primiti određene vrste cjepiva dok uzimaju XELJANZ.
- Ako je bolesnica zatrudnjela ili planira trudnoću.

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/>).

Nuspojave također možete prijaviti odgovornoj osobi za farmakovigilanciju lokalnog predstavnika nositelja odobrenja: Glosarij d.o.o. Vojslavljevića 76, Podgorica, tel: 020/642 - 496; fax: 020/642 - 495; e-mail: PV@glosarij.me

Procjene rizika u tijeku

Kako bi prikupio podatke o sigurnosti primjene lijeka XELJANZ u bolesnika s RA u kliničkoj praksi, Pfizer se obvezao ispitivati rizike unutar 4 uspostavljena EU registra za reumatoidni artritis, uključujući jedan u UK (tj. BSRBR), jedan u Njemačkoj (tj. RABBIT), jedan u Švedskoj (tj. ARTIS) i jedan u Španjolskoj (tj. BIOBADASER).

Kako bi prikupio podatke o sigurnosti primjene lijeka XELJANZ u bolesnika s UC u kliničkoj praksi, Pfizer se obvezao sudjelovati u prospektivnom neintervencijskom ispitivanju s aktivnim praćenjem koje koristi europske registre za ulcerozni kolitis uključujući jedan u Švedskoj (švedski nacionalni registar kvalitete za upalne bolesti crijeva (SWIGREG)) i jedan širom Europe (Zajednički registar za kliničku procjenu i istraživanje (UR-CARE)).

Kako bi prikupio podatke o sigurnosti primjene lijeka XELJANZ u bolesnika s JIA u kliničkoj praksi, Pfizer se obvezao sudjelovati u prospektivnom neintervencijskom ispitivanju s aktivnim praćenjem koje koristi četiri europska registra, uključujući dva u Njemačkoj (njemački registar primjene bioloških lijekova u pedijatrijskoj reumatologiji, BiKeR, i registar za dugoročno praćenje metotreksata / bioloških lijekova u liječenju juvenilnog artritisa, JuMBO), jedan u Švedskoj (Nacionalni švedski zdravstveni registar) i jedan u UK (registar primjene bioloških lijekova u liječenju JIA).

Molimo kontaktirajte medicinskog predstavnika kompanije Glosarij d.o.o. na broj telefona 020/642-496 ako imate dodatnih pitanja i/ili kako biste naručili još primjeraka Kartice s upozorenjima za bolesnika.

