

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 opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Uvod

XELJANZ (tofacitinibcitrat) je inhibitor Janus kinaza (JAK-ova) indiciran:

- u kombinaciji s metotreksatom (MTX) za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog RA u odraslih bolesnika koji su na liječenje jednim ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) imali neadekvatni odgovor ili ih nisu podnosili. Tofacitinib se može davati kao monoterapija kada se MTX ne podnosi ili kada liječenje MTX-om nije prikladno.
- u kombinaciji s MTX-om u odraslih bolesnika s aktivnim PsA koji su na prethodno liječenje jednim ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti imali neadekvatni odgovor ili ih nisu podnosili.
- za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog UC u odraslih bolesnika koji su, na konvencionalnu terapiju ili biološke lijekove, imali neadekvatan odgovor, izostanak djelotvornosti ili ih nisu podnosili.
- za liječenje aktivnog poliartralnog juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis i prošireni oligoartritis pozitivan [RF+] ili negativan [RF-] na reumatoidni faktor) i juvenilnog psorijatičnog artritisa (PsA) u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih s neodgovarajućim odgovorom na prethodnu terapiju DMARD-ovima.
- za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (AS) koji su imali neadekvatan odgovor na liječenje konvencionalnom terapijom.

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

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

- **Ne preporučuje se primjenjivati 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno kao terapiju održavanja u bolesnika s UC koji imaju čimbenike rizika od pojave venske tromboembolije u anamnezi, osim ako nije dostupno prikladno zamjensko liječenje.**

U bolesnika s UC koji nisu izloženi povećanom riziku od pojave venske tromboembolije, može se uzeti u obzir primjena 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno ako se u bolesnika smanji odgovor na liječenje dozom od 5 mg 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 u svrhu zamjenskog liječenja treba biti što je moguće kraća. Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja je učinkovita u održavanju odgovora.

- **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.** 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 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, kardiovaskularnih rizika (osim infarkta miokarda), infarkta miokarda, herpes zostera, tuberkuloze (TBC) i drugih oportunističkih infekcija, maligniteta (uključujući limfom i rak pluća), gastrointestinalne perforacije, intersticijska bolest pluća i odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova prijavljeni su u bolesnika liječenih tofacitinibom u kliničkim ispitivanjima. Za ranu identifikaciju ovih rizika, bolesnike treba pažljivo pratiti na bilo kakve znakove i simptome te odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova.**

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>DA LI JE BOLESNICA TRENUTNO TRUDNA ILI PLANIRA TRUDNOĆU? Da li ste 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 NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>DA LI BOLESNICA DOJI ILI ŽELI DOJITI DIJETE? Da li ste obavijestili bolesnicu da je primjena tofacitiniba tijekom dojenja kontraindicirana?</p>	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <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, 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 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: 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 NE <input type="checkbox"/> <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. • 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 izloženi tuberkulozi, – koji imaju ozbiljnu ili oportunističku infekciju u anamnezi, – koji su prebivali ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom ili endemskim mikozama, – koji imaju osnovnu bolest zbog koje su skloniji infekcijama (npr. kroničnu bolest pluća u anamnezi). 	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>DA LI JE 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 	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>DA LI JE RAZMATRANA ANTITUBERKULOZNA TERAPIJA, OSOBITO AKO JE BOLESNIK U ANAMNEZI IMAO LATENTNU ILI AKTIVNU TUBERKULOZU?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antituberkuloznu terapiju treba razmotriti prije primjene tofacitiniba u bolesnika čiji je tuberkulinski test bio negativan, ali imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu u anamnezi i u kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, ili u kojih je test bio negativan ali imaju čimbenike rizika za infekciju tuberkulozom • Preporuča se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom s iskustvom u liječenju tuberkuloze kao pripomoć u donošenju odluke je li uvođenje antituberkulozne terapije odgovarajuće za pojedinog bolesnika. Bolesnike treba pomno pratiti na razvoj znakova i simptoma tuberkuloze, uključujući bolesnike koji su imali negativan test na latentnu tuberkuloznu infekciju prije početka liječenja. 	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>DA LI STE OBAVIJESTILI BOLESNIKE DA JE VIRALNA REAKTIVACIJA ZABILJEŽENA KOD BOLESNIKA KOJI PRIMAJU TOFACITINIB?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolesnici liječeni tofacitinibom, koji su Japanci ili Korejci, bolesnici s dugotrajnim RA koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova, bolesnici u kojih je apsolutni broj limfocita manji od 1000 stanica/mm3 ili bolesnici liječeni s 10 mg dva puta dnevno mogu biti u većem riziku od herpes zostera. 	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>DA LI JE NAPRAVLJENA PROCJENA I PROBIR BOLESNIKA NA VIRALNI HEPATITIS PREMA OBJAVLJENIM SMJERNICAMA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utjecaj tofacitiniba na reaktivaciju kroničnog virusnog hepatitisa nije poznat • Probir na virusni hepatitis treba napraviti u skladu s kliničkim smjernicama prije početka liječenja tofacitinibom 	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<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 divertikulitisom u povijesti bolesti, bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide i/ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL)). 	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>UZIMA LI BOLESNIK TRENUTNO BILO KOJI BILOŠKI LIJEK ILI POTENTNE IMUNOSUPRESIVE?</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. 	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA? Ako jest: Jeste li razmotrili zamjensko liječenje imajući u vidu povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda i malignih bolesti?</p> <ul style="list-style-type: none"> U bolesnika starijih od 65 godina tofacitinib treba upotrebljavati samo ako nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje. 	<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 primijenjivati sa oprezom kod bolesnika sa 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 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.</p>	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>DA LI STE RAZGOVARALI SA BOLESNIKOM KAKO PREPOZNATI SIMPTOME VENSKE TROMBOEMBOLIJE I HITNO TRAZITI MEDICINSKU POMOĆ UKOLIKO SE JAVE?</p> <p>Pripazite 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 lijeka XELJANZ. 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>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<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 NE <input type="checkbox"/> <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 	<p>DA NE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<p>DA LI JE 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 u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Preporučuje se ne davati živa cjepiva istodobno s tofacitinibom. Kod donošenja odluke o primjeni živih cjepiva prije počinjanja liječenja treba uzeti u obzir stupanj imunokompetentnosti svakog bolesnika. • Sukladno smjernicama za cijepljenje, treba uzeti u obzir profilaktičko cijepljenje protiv herpes zoster. Osobitu pažnju treba posvetiti bolesnicima s dugotrajnim reumatoidnim artritisom koji su prethodno primili dva ili više bioloških DMARD-ova. Ako se primjenjuje živo cjepivo protiv herpes zoster, ono se smije 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 u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje vezano uz imunomodulatorne lijekove poput tofacitiniba. 	<p>DA NE</p> <p><input type="checkbox"/> <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>JESTE LI RASPRAVILI S BOLESNIKOM KAKO TREBA KORISTITI KARTICU S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA?</p>	<p>DA NE</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <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 Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).