

# 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 opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://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 poliartrikularnog 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 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.

- **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 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 JIA-OM 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</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>DA LI JE BOLESNICA TRENUTNO TRUDNA ILI PLANIRA TRUDNOĆU?</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</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>DA LI BOLESNICA DOJI 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</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA?</b></p> <p>Ako jest:</p> <p><b>Jeste li razmotrili zamjensko liječenje imajući u vidu povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda i malignih bolesti?</b></p> <p>U bolesnika starijih od 65 godina tofacitinib treba upotrebljavati samo ako nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje.</p>	<p>DA NE</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>IMA LI BOLESNIK RIZIK ZA RAZVOJ VENSKE TROMBOEMBOLIJE?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rizici za vensku tromboemboliju uključuju (ali nisu isključivi): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Prethodna venska tromboembolija</li> <li>– Bolesnici koji će biti podvrgnuti opsežnom kirurškom zahvatu</li> <li>– Imobilizacija</li> <li>– Infarkt miokarda (unutar zadnja 3 mjeseca)</li> <li>– Zatajenje srca</li> <li>– Primjena kombinacije hormonskih kontraceptiva ili nadomjesne hormonske terapije</li> <li>– Nasljedni poremećaj koagulacije</li> <li>– Maligna bolest</li> </ul> </li> <li>• Dodatni rizički faktori za VTE koje treba uzeti u obzir uključuju: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dob</li> <li>– Pretilost (Indeks tjelesne mase (BMI) <math>\geq 30</math>)</li> <li>– Dijabetes</li> <li>– Hipertenzija</li> <li>– Pušenje</li> </ul> </li> <li>• Tofacitinib treba primijenjivati sa oprezom kod bolesnika sa poznatim rizikom za vensku tromboemboliju, bez obzira na indikaciju i doziranje.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<p>DA NE</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<p><b>ZA BOLESNIKE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM S POZNATIM ČIMBENICIMA RIZIKA ZA VENSKU TROMBOEMBOLIJU RAZMOTRITE PRETRAGE RAZINA D-DIMERA NAKON Približno 12 MJESECI LIJEČENJA.</b></p> <p>Je li rezultat testa D-dimera <math>\geq 2 \times</math> GGN?</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>DA LI STE ZA BOLESNIKE SA UC KOJI NEMAJU ODGOVOR NA TOFACITINIB 5 MG DVAPUT DNEVNO RAZMISLILI O SLJEDEĆEM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Za bolesnike sa čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju – ne preporučuje se primjenjivati 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno kao terapiju održavanja, osim ako nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje</li> <li>• Za bolesnike bez čimbenika rizika za vensku tromboemboliju – može se uzeti u obzir primjena 10 mg tofacitiniba peroralno dva puta dnevno ako bolesnik nije imao odgovor na opcije zamjenskog liječenja, kao što je liječenje inhibitorom čimbenika nekroze tumora</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</li> </ul> </li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>IMAJUĆI U VIDU POVEĆAN RIZIK OD VELIKIH KARDIOVASKULARNIH ŠTETNIH DOGAĐAJA (UKLJUČUJUĆI INFARKT MIKARDA), JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA, TRENUTNI ILI BIVŠI PUŠAČ ILI IMA DRUGE ČIMBENIKE KARDIOVASKULARNOG RIZIKA?</b></p> <p>Ako jest:</p> <p><b>Je li bolesniku dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib u tih bolesnika treba upotrebljavati samo ako nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje.</li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>IMAJUĆI U VIDU POVEĆAN RIZIK OD MALIGNIH BOLESTI, JE LI BOLESNIK STARIJI OD 65 GODINA, TRENUTNI ILI BIVŠI PUŠAČ ILI IMA DRUGE ČIMBENIKE RIZIKA OD MALIGNIH BOLESTI (NPR. POSTOJEĆA MALIGNA BOLEST ILI MALIGNA BOLEST U ANAMNEZI, OSIM USPJEŠNO LIJEČENOG NEMELANOMSKOG RAKA KOŽE)?</b></p> <p>Ako jest:</p> <p><b>Je li bolesniku dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib treba upotrebljavati samo ako nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje.</li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <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>DA LI JE 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. Liječenje treba prekinuti u bolesnika koji uzimaju 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili 11 mg tablete s produljenim oslobađanjem jednom dnevno. U bolesnika s UC koji uzimaju 10 mg tofacitiniba dvaput dnevno, dozu treba smanjiti na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.</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> <li>• Limfocite treba određivati na početku i svaka 3 mjeseca tijekom liječenja.</li> </ul>	<p>DA NE  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

<p><b>DA LI JE 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. Liječenje treba prekinuti u bolesnika koji uzimaju 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno. U bolesnika s UC koji uzimaju 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, dozu treba smanjiti na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.</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> <li>• Neutrofile treba određivati na početku, nakon 4 do 8 tjedana liječenja i potom svaka 3 mjeseca.</li> </ul>	<p>DA NE</p> <p><input type="checkbox"/> <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 NE</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>PRATE LI SE LIPIDNI PARAMETRI RUTINSKI (TJ. 8 TJEDANA OD POČETKA LIJEČENJA TOFACITINIBOM)?</b></p>	<p>DA NE</p> <p><input type="checkbox"/> <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 se preporučuje kako bi se identificirali potencijalni slučajevi jatrogene ozljede jetre.</li> <li>• Ako se sumnja na jatrogenu ozljedu jetre, primjenu tofacitiniba treba prekinuti dok se ova dijagnoza ne isključi.</li> </ul>	<p>DA NE</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>)