

XELJANZ[®]

(tofacitinib)

Брошура за здравствени работници

Упатство за дозирање, примена, следење и управување со ризик

Оваа Брошура за здравствени работници има за цел да обезбеди упатства за лекарите кои го препишуваат Xeljanz за терапевтските индикации, дозирањето и начинот на администрација, вклучувајќи специјални предупредувања за употреба, упатства за следење на лабораториските параметри, предупредувања и мерки на претпазливост, советување на пациенти, пријавување на несаканите реакции и резиме на планот за управување со ризик. Целта на ова упатство е да ги запознае здравствените работници со тоа како да се минимизираат ризиците поврзани со употребата на лекот Xeljanz.

▼ Овој лек е под дополнително следење. Со тоа се обезбедува брзо откривање на безбедносните информации. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж на несакани реакции од овој лек.

Пријавување на несакани реакции: Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Сомнеж на несакани реакции од лекот може да пријавите и до носителот на одобрението за ставање во промет на лекот Xeljanz, Царско Пхарм ДООЕЛ, телефон: + 389 78 234 527, факс: + 389 3 222 446, е-маил адреса: pharmacovigilance@carsko.mk



СОДРЖИНА

Терапевстски индикации.....	Error! Bookmark not defined.
Дозирање и начин на примена.....	Error! Bookmark not defined.
Факти кои треба да се земат во предвид при администрација	3
Контраиндикации.....	Error! Bookmark not defined.
Пред примена на лекот Xeljanz.....	Error! Bookmark not defined.
Следење на лабораториски параметри.....	Error! Bookmark not defined.
Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот... not defined.	Error! Bookmark not defined.
Комбинација со други лекови.....	Error! Bookmark not defined.
Ревматиден артритис	Error! Bookmark not defined.
Улцеративен колитис.....	9
Сериозни инфекции	Error! Bookmark not defined.
Туберкулоза.....	Error! Bookmark not defined.
Реактивација на вирусот.....	Error! Bookmark not defined.
Малигнитети и лимфопрлиферативни заболувања [со исклучок на немеланомен канцер на кожа].....	10
Немеланомен канцер на кожа	10
Интерстицијална болест на бели дробови	Error! Bookmark not defined.
Гастроинтестинални перфорации.....	Error! Bookmark not defined.
Вакцинација.....	Error! Bookmark not defined.
Примена кај посебни популации	Error! Bookmark not defined.
Оштетена функција на бубрези	Error! Bookmark not defined.
Оштетена функција на црн дрб.....	Error! Bookmark not defined.
Постари пациенти	Error! Bookmark not defined.
Педијатриски пациенти	Error! Bookmark not defined.
Бременост и доење.....	Error! Bookmark not defined.
Жени во репродуктивен период	Error! Bookmark not defined.
Советување на пациентите.....	Error! Bookmark not defined.
Пријавување на несакани реакции	14
Комуникација на ризик	Error! Bookmark not defined.
Интернет страна за пропишување на лекот Xeljanz ▼ (tofacitinib)	Error! Bookmark not defined.
Тековни проценки на ризик	15



Терапевтски индикации

Ревматоиден артритис

Лекот Xeljanz во комбинација со метотрексат (MTX) е индициран за лекување на умерен до сериозен активен ревматоиден артритис (РА) кај возрасни пациенти кои реагирале неадекватно или се интолерантни на еден или повеќе антиревматски лекови за модифицирање на болеста. Тофацитинибот може да се дава како монотерапија во случај на интолеранција на MTX или кога лекувањето со MTX е несоодветно.

Псоријатичен артритис

Лекот Xeljanz во комбинација со метотрексат (MTX) е индициран за лекување на активен псоријатичен артритис (анг. psoriatic arthritis, PsA) кај возрасни пациенти кои имале неадекватен одговор или не ги поднеле претходно употребените антиревматски лекови кои го модифицирале текот на болеста .

Улцеративен колитис

Лекот Xeljanz е индициран за лекување на возрасни пациенти со умерено или сериозно активен улцеративен колитис (УК) кои реагирале неадекватно, не реагирале или биле интолерантни на конвенционалната терапија или на биолошкиот агенс.

Дозирање и начин на администрација

РА

Препорачаната доза е 5 mg двапати дневно, која што не треба да се надминува.

PsA

Препорачаната доза е 5 mg двапати дневно, која што не треба да се надминува.

УК

Индукционен третман за УК (недела 0 до недела 8, со продолжување до 16 недела по потреба)

Препорачаната доза за УЦ е 10 mg филм-обложени таблети дадени орално двапати на ден за индукција за 8 недели. За пациенти кои не постигнуваат соодветна терапевтска корист до 8-та недела, индукција на дозата од 10 mg филм-обложени таблети двапати на ден може да се продолжи за дополнителни 8 недели (вкупно 16 недели), проследено со 5 mg филм-обложени таблети два пати на ден за одржување.

Индукциската терапија со XELJANZ треба да се прекине кај секој пациент кој не покажува доказ за терапевтска корист до 16-та недела.

Третман за одржување на УК (период по индукција)

Препорачана доза за третман на одржување е тофацитиниб 5 mg филм-обложени таблети

Дадени орално двапати на ден.

Тофацитиниб 10 mg филм-обложени таблети двапати на ден за третман на одржување не се препорачува кај пациенти со УК кои имаат познати фактори на ризик за венска тромбоемболија (ВТЕ), освен ако нема достапен соодветен алтернативен третман.

За пациенти со УК кои не се изложени на зголемен ризик од ВТЕ (видете го делот 4.4), може да се земе предвид употребата на 10 mg тофацитиниб орално двапати дневно ако пациентот почувствува намалена реакција на 5 mg тофацитиниб два пати дневно и не биде постигната реакција на алтернативните опции за лекување улцеративен колитис, како што е инхибиторот на



тумор некроза факторот (инхибитор на ТНФ). 10 mg тофацитиниб два пати дневно при лекување за одржување треба да се користи најкратко можно време. Треба да се употребува најниската ефективна доза потребна за одржување на одговорот.

Кај пациенти кои одговориле на третман со XELJANZ, кортикостероидите може да се намалат и / или прекинат во согласност со стандардите за грижа.

Повторно лекување на УК

Ако терапијата се прекине, треба да се размисли за повторување на терапијата со Xeljanz. Ако нема реакција, треба да се размисли за реиндукција со Xeljanz од 10 mg двапати дневно. Периодот на прекин на терапијата во клиничките студии траел и до 1 година. Ефикасноста може да се воспостави за 8 недели со терапија од 10 mg двапати дневно.

Третманот со XELJANZ на пациенти со РА, ПСА и УК треба да биде инициран и надгледуван од лекари специјалисти искусни во дијагностицирањето и третманот на овие соодветни состојби.

XELJANZ треба да се избегнува во комбинација со биолошки и потентни имunosупресиви поради можноста за зголемена имunosупресија и зголемен ризик од инфекција.

Дозата на XELJANZ треба да се намали за половина кај пациенти кои примаат потентни инхибитори на цитохром (CYP) P450 3A4 (на пример, кетоконазол) и кај пациенти кои примаат истовремено еден или повеќе лекови што резултира со умерена инхибиција на CYP3A4, како и потентна инхибиција на CYP2C19 (на пример, флуконазол) како што следува:

- Дозата на XELJANZ треба да се намали на 5 mg еднаш дневно кај пациенти кои примаат 5 mg двапати на ден
- Дозата на XELJANZ треба да се намали на 5 mg двапати на ден кај пациенти со УЦ кои примаат 10 mg двапати дневно

Факти кои треба да се земат во предвид при администрација

Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на која било од помошните супстанции наведени во Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC)
- Активна туберкулоза (ТБ) или други тешки инфекции како што се сепса или опортунистички инфекции
- Тешко оштетување на црниот дроб
- Бременост и лактација

Пред да се администрира XELJANZ

- Дискутирајте за ризиците со пациентите кои користат **картичка за предупредување за пациентот и контролна листа за започнување на третман со XELJANZ (видете во приложената контролна листа за повеќе детали)**
- Користете со претпазливост кај пациенти со фактори на ризик за ВТЕ



• Внимателно разгледајте ги ризиците и придобивките од третманот со XELJANZ кај пациенти кои се изложени на поголем ризик од развој на сериозни инфекции, вклучително и пациенти:

- со повторливи инфекции

- кои биле изложени на ТБ

- со историја на сериозна или опортунистичка инфекција

- кои престојувале или патувале во области на ендемична ТБ или ендемична микоза

- кои имаат основни состојби што можат да ги предиспонираат за инфекции, како на пр дијабетес мелитус

- кои се постари од 65 години

о Кај пациенти над 65 години, тофацитиниб треба да се разгледува само ако нема достапен соодветен алтернативен третман

• Проценете и тестирајте го пациентот за латентна или активна ТБ инфекција. Пациенти со латентна ТБ треба да бидат третирани со стандардна антимикуобактериска терапија пред да се администрира XELJANZ

• Се препорачува сите пациенти да бидат имунизирани според тековниот распоред за имунизација пред да започнат со терапија со Xeljanz. Активирање на вирусот и случаи на реактивирање на вирусот на херпес (на пр. Херпес зостер) се пријавени во клиничките студии со Xeljanz. Ризикот од развој на вирус на херпес зостер е зголемен кај пациенти со јапонско и корејско потекло третирани со Xeljanz.

• Скрининг за вирусен хепатитис треба да се изврши во согласност со клиничките упатства

• Ризикот и придобивката треба да се проценат пред да се започне со терапија со Xeljanz кај пациенти со малигни заболувања или историја на малигни заболувања, освен во случај на успешно третиран немеланомен карцином на кожа (NMSC) или кога се размислува за продолжување на терапијата со Xeljanz кај пациенти кои развиваат малигни заболувања.

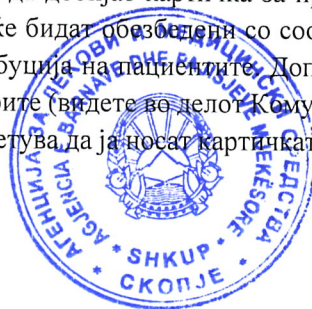
• Треба да се проверат лабораториските параметри, вклучувајќи лимфоцити, неутрофили, хемоглобин, липиди и ензими на црн дроб. Не се препорачува да се започне со терапија кај пациенти со:

- Низок апсолутен број на лимфоцити (<750 клетки / mm³)

- Низок апсолутен број на неутрофили (<1000 клетки / mm³)

- Ниски концентрации на хемоглобин (<9 g / dL).

Пациентите кои примаат терапија со Xeljanz треба да добијат картичка за предупредување за пациентот. Лекарите кои го препишуваат овој лек ќе бидат обезбедени со соодветни количини (преку локалната канцеларија на Фајзер) за дистрибуција на пациентите. Дополнителни копии може да се преземат од веб-страницата на регулаторите (видете во делот Комуникација за ризик за повеќе детали). На пациентите треба да им се советува да ја носат картичката со нив најмалку 2 месеци по последната доза на Xeljanz.



Следење на лабораториски параметри

Лабораториски параметри	Рутинско следење	Лабораториска вредност	Препорака
Лимфоцити (ALC)	На почеток на терапијата, потоа на секои 3 месеци	Поголемо или еднакво	Дозата треба да се одржува. Дозата треба да се намали или терапијата треба привремено да се прекине се додека бројот на лимфоцити не се искачи над 750 клетки / mm ³ . Кај пациенти кои примаат тофацитиниб 5 mg два пати на ден, лекот треба привремено да се прекине. Кај пациенти кои примаат тофацитиниб 10 mg два пати на ден, дозата на тофацитиниб треба да се намали на 5 mg двапати на ден. Кога бројот на лимфоцити е поголем од 750, терапијата треба да се продолжи според клиничките потреби.
		Помалку од 500 клетки/mm ³ (потврдено со повторено тестирање)	Терапијата треба трајно да се прекине.
Неутрофили (ANC)	На почетокот на терапијата, потоа 4-8 недели по почетокот на третманот, а потоа на секои 3 месеци	ANC поголемо или еднакво на 1000 клетки/m	Дозата треба да се одржува.
		ANC 500–1000 клетки/mm ³	Во случај на постојано намалување на овој опсег (2 последователни вредности во овој опсег при рутинско тестирање), дозата треба да се намали или привремено да се прекине се додека ANC не се зголеми над 1000 клетки / mm ³ . Кај пациенти кои примаат тофацитиниб 5 mg два пати на ден, лекот треба привремено да се прекине. Кај пациенти кои примаат тофацитиниб 10 mg два пати на ден, дозата на тофацитиниб треба да се намали на 5 mg двапати на ден. Кога ANC е поголем од 1000, терапијата
		ANC помало од 500 клетки/mm ³	Доколку лабораториската вредност е потврдена со повторено тестирање во рок од 7 дена, терапијата треба трајно да се прекине.
Хемоглобин	На почетокот на терапијата,	Намалување на концентрацијата на хемоглобин за 2 g / dL или помалку и кога вкупната	Дозата треба да се одржува.



	потоа 4-8 недели по почетокот на третманот, а потоа на неделен 3	Намалена концентрација хемоглобин за повеќе од 2 g / dL или кога е вкупно	Терапијата треба привремено да се прекине додека вредностите на хемоглобин не се нормализираат.
Липиди	8 недели после почеток на терапија	Не е применливо	Да се постапи во согласност со клинички упатства за третман на хиперлипидемија.
Ензими на црн дроб	Рутинско следење	Не е применливо	По воведувањето на терапија, се препорачува редовно следење на тестовите на функцијата на црниот дроб и итно испитување на причините во случај на зголемување на ензимите на црниот дроб, со цел да се идентификуваат можните случаи на оштетување на црниот дроб

ALC = абсолютен број на лимфоцити (engl. *Absolute Lymphocyte Count* - ALC);
 ANC = абсолютен број на неутрофили (engl. *Absolute Neutrophil Count* - ANC)



Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Комбинација со други лекови

- Xeljanz не е проучен кај пациенти кои истовремено примаат биолошки лекови, како што се антагонисти на тумор некроза фактор (ТНФ), антагонисти на интерлеукин (ИЛ) -1R, антагонисти на ИЛ-6R, анти-ЦД20 моноклонални антители, Антагонисти на ИЛ-17, Антагонисти на ИЛ-12 / ИЛ-23, антиинтегрини, селективни модулатори на костимулацијата и потентни имunosупресиви како што се азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус, избегнувајќи ја можноста за зголемена имunosупресија и зголемен ризик од инфекција.
- Во клиничките студии кај пациенти со ревматоиден артритис, инциденцата на несакани настани била зголемена кога се користел тофацитиниб во комбинација со метотрексат во споредба со употребата на тофацитиниб како монотерапија.

Венски тромбоемболизам (ВТЕ)

Сериозни случаи на венска тромбоемболија, вклучително и белодробна емболија (БЕ), се пријавени кај пациенти кои земаат тофацитиниб, од кои некои биле фатални, како и тромбоза на длабоки вени (ДВТ). Доза-зависно зголемување на ризикот од ВТЕ е забележано кај пациенти третирани со Xeljanz во споредба со пациенти третирани со инхибитори на ТНФ. Повеќето од овие настани биле сериозни, а некои случаи на белодробна емболија биле фатални. Xeljanz треба да се користи со претпазливост кај пациенти со познати фактори на ризик за ВТЕ, без оглед на индикацијата и дозата.

Во Фактори на ризик за развој на ВТЕ се вбројуваат:

- претходен венски тромбоемболизам,
- пациенти кои треба да бидат подложени на голема операција,
- имобилизација,
- миокарден инфаркт (во претходните 3 месеци),
- срцева слабост,
- употреба на комбинирани хормонски контрацептиви или хормонска заменска терапија,
- наследно нарушување на коагулацијата,
- малигни заболувања.

Треба да се земат предвид дополнителни фактори на ризик за ВТЕ, како што се возраста, дебелината ($BMI \geq 30$), дијабетесот, хипертензијата и дали пациентот е пушач. За време на третманот со тофацитиниб, пациентите треба периодично да се проценуваат повторно за да се утврдат промените во ризикот од развој на ВТЕ.

За дополнителни информации за факторите на ризик за ВТЕ, видете ги упатствата на Европското здружение за кардиологија за дијагностицирање и третман на акутна белодробна емболија: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.

Xeljanz 10 mg двапати на ден не се препорачува кај пациенти со познати фактори на ризик за развој на ВТЕ, освен ако не постои соодветна алтернативна терапија.

Пациентите треба да бидат информирани за можните симптоми на ВТЕ и да им се советува да побараат итна медицинска помош доколку ги доживеат овие симптоми. Пациентите со знаци и симптоми на ВТЕ треба веднаш да се прегледаат и да се прекине тофацитиниб кај пациенти со сомневање за ВТЕ, без оглед на дозата или индикацијата.

Ревматоиден артритис

При привремена анализа на голема, рандомизирана, активно контролирана постмаркетиншко следење кај пациенти со ревматоиден артритис на возраст од 50 години или постари, кои имале барем еден кардиоваскуларен (ЦВ) фактор на физик (ОРАЛ Студија за надзор) A3921133), венски тромбоемболизам е забележан со зголемување и зависна од дозата фреквенција кај пациенти



третирали со тофацитиниб во споредба со пациенти третирали со инхибитори на TNF. Повеќето од овие настани биле сериозни, а некои биле фатални.

Стапката на инциденца (95% CI) на белодробна емболија со 10 mg тофацитиниб два пати на ден е 0,54 (0,32-0,87), со 5 mg тофацитиниб двапати на ден со 0,27 (0,12-0,52) и при употреба на TNF инхибитори е 0,09 (0,02- 0,26) пациенти со настани на 100 пациент- години. Во споредба со инхибиторите на TNF, соодносот на опасност (XP) за белодробна емболија е 5,96 (1,75 - 20,33) за тофацитиниб 10 mg два пати на ден и 2,99 (0,81 - 11,06) за тофацитиниб 5 mg два пати на ден.

Во анализата на подгрупа на пациенти со фактори на ризик за венски тромбоемболизам во горенаведената студија, ризикот од белодробна емболија дополнително се зголемил. Во споредба со инхибиторите на TNF, XP за белодробна емболија бил 9,14 (2,11 - 39,56) за 10 mg доза на тофацитиниб двапати на ден и 3,92 (0,83 - 18,48) за доза на тофацитиниб од 5 mg администрирана два пати на ден.

Стапките на инциденца (95% CI) на длабока венска тромбоза со тофацитиниб 10 mg два пати на ден, 5 mg двапати на ден и TNF- α инхибитори биле 0,38 (0,20 - 0,67, соодветно), 0,30 (0,14 - 0,55) или 0,18 (0,07 - 0,39) пациенти со настани на 100 пациент-години. Во споредба со инхибиторите на TNF, XP за длабока венска тромбоза со тофацитиниб 10 mg двапати на ден беше 2,13 (0,80 - 5,69), додека со тофацитиниб 5 mg двапати на ден HR беше 1,66 (0,60 - 4,57).

Улцеративен колитис

Во тековната студија за улцеративен колитис, биле забележани случаи на белодробна емболија и длабока венска тромбоза кај пациенти кои земале тофацитиниб 10 mg два пати на ден и кои имале основни фактори на ризик за развој на венска тромбоемболија.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции предизвикани од бактериски, микобактериски инфекции, криптокок, хистоплазмоза, езофагеална кандидијаза, мултидерматомски херпес зостер, цитомегаловирус, инфекции на вирусот БК и листериоза се пријавени кај пациенти кои се на терапија со тофацитиниб. Најчестите сериозни инфекции пријавени за време на употребата на Xeljanz биле пневмонија, целулитис, херпес зостер, инфекција на уринарниот тракт, дивертикулитис и апендицитис. Опортунистички инфекции пријавени за време на администрацијата на Xeljanz биле туберкулоза и други микобактериски инфекции, криптокок, хистоплазмоза, езофагеална кандидијаза, мултидерматомски херпес зостер, цитомегаловирус, инфекции на вирусот БК и листериоза.

Некои пациенти имале клиничка слика на повеќе дисеминирана од локализирана болест, а пациентите обично биле третирали со имуномодулатори како метотрексат или кортикостероиди, кои заедно со ревматоиден артритис или псоријатичен артритис може да придонесат за инфекција. Може да се појават други тешки инфекции кои не се пријавени во клинички студии (на пр. Кокцидиоидомикоза). Ризикот од опортунистички инфекции е поголем во азиските географски области.

Состојбата на пациентот треба внимателно да се следи за знаци и симптоми на инфекција за време и по третманот со Xeljanz.

Третманот треба да се прекине ако пациентот развие сериозна инфекција, опортунистичка инфекција или сепса. Кај пациенти кои развиваат нова инфекција за време на третманот со Xeljanz, треба веднаш да се изврши комплетна дијагноза соодветна на имунокомпромитираниот статус на пациентот, да се воведат соодветна антимикробна терапија и да се започне внимателно следење.

Треба да се внимава при администрација на Xeljanz кај следниве пациенти:

- постари лица и дијабетичари, како резултат на генерално зголемената фреквенција на инфекции
- пациенти со историја на хронично заболување на белите дробови, бидејќи тие можат да бидат подложни на инфекции
- пациенти со лимфопенија.



Кај пациенти постари од 65 години, терапијата со Xeljanz може да се разгледа само доколку не е достапна соодветна алтернативна терапија, како резултат на зголемениот ризик од сериозни инфекции забележани во студија *ORAL SURVEILLANCE*.

Туберкулоза

- Пред употреба на Xeljanz, треба да се земат во предвид ризикот и придобивките од терапијата кај пациентите:
 - кои биле изложени на туберкулоза,
 - кои престојувале во области со ендемска туберкулоза или ендемична микоза или патувале таму.
- Пациентите треба да бидат прегледани и тестирани за латентни или активни инфекции пред да започнат со терапија со Xeljanz, како и за време на терапијата во согласност со тековните упатства.

Повторно активирање на вирусот

- Реактивирање на вируси и случаи на реактивирање на херпес вирус (на пр. Херпес зостер) се пријавени во клинички студии со Xeljanz. Кај пациенти кои примаат Xeljanz, зголемена инциденца на вирус на херпес зостер е забележана кај:
 - пациенти со потекло од Јапонија и Кореја
 - пациенти со апсолутен број на лимфоцити (ALC) помал од 1000 клетки / mm³
 - пациенти со долгорочен ревматоиден артритис кои претходно примиле два или повеќе биолошки лекови ДМАРД.
 - пациенти со улцеративен колитис кои примаат тофацитиниб 10 mg два пати на ден.

Малигни заболувања и лимфопролиферативни заболувања [со исклучок на немеланомски карцином на кожа]

- Ризиците и придобивките треба да се проценат пред да се започне терапија со Xeljanz кај пациенти со малигни заболувања или историја на малигни заболувања, освен во случај на успешно третиран немеланомен карцином на кожа (NMSC), или кога се размислува за продолжување на терапијата со Xeljanz кај пациенти кои развиваат малигни заболувања. Постои можност дека Xeljanz влијае на одбраната на организмот од малигнитет.
- Регистрирани се случаи на лимфом кај пациенти кои примаат Xeljanz. Кај пациенти со ревматоиден артритис, а особено кај оние со многу активна болест, ризикот од развој на лимфом може да се зголеми (дури и повеќе) во споредба со општата популација. Ефектот на Xeljanz врз развојот на лимфом не е утврден со сигурност.
- Во клиничките испитувања и после ставањето на лекот во промет забележани се и други малигни заболувања, вклучувајќи (но не ограничувајќи се на тоа) рак на белите дробови, рак на дојка, меланом, рак на простата и рак на панкреас.
- Ефектот на Xeljanz врз развојот и текот на малигнитет е непознат.

Не-меланомен рак на кожата



- Случаи на не-меланомен карцином на кожа (NMSC) се пријавени кај пациенти третирани со Xeljanz. Ризикот од развој на NMSC може да биде поголем кај пациенти кои примаат Xeljanz 10 mg два пати на ден отколку кај пациенти кои примаат 5 mg два пати на ден. Кај пациенти со зголемен ризик од карцином на кожа, се препорачуваат периодични прегледи на кожата.

Интерстицијално заболување на белите дробови

- Случаи на интерстицијално заболување на белите дробови (некои фатални) се пријавени кај пациенти со ревматоиден артритис третирани со Xeljanz во клинички студии и по ставање на лекот во промет, иако улогата на инхибиција на Јанус киназа (ЈАК) во овие случаи е непозната. Познато е дека пациентите со ревматоиден артритис од азиско потекло се изложени на поголем ризик од развој на интерстицијално заболување на белите дробови и треба да се посвети посебно внимание во третманот на овие пациенти.

Гастроинтестинални перфорации

- Случаи на гастроинтестинална перфорација се пријавени во клинички студии, иако улогата на инхибиција на Јанус киназа (ЈАК) во овие случаи е непозната.
- Xeljanz треба да се користи со претпазливост кај пациенти со зголемен ризик од гастроинтестинална перфорација (на пр. Пациенти со историја на дивертикулитис, пациенти кои земаат истовремени кортикостероиди и / или нестероидни антиинфламаторни лекови). Пациентите со нови знаци и симптоми на абдоминални заболувања треба итно да се прегледаат за рано откривање на перфорација на гастроинтестиналниот тракт.

Вакцинација

- Се препорачува сите пациенти да се имунизираат според тековниот распоред на имунизација пред да се започне со терапија со Xeljanz.
- Не се препорачува истовремена употреба на Xeljanz и вакцини кои содржат живи вируси. При одлука за вакцинирање со живи вируси пред да започне терапија со Xeljanz, кај секој поединечен пациент треба да се разгледа дали постои имunosупресија.
- Профилактичка употреба на вакцината против херпес зостер треба да се разгледа во согласност со важечките упатства. Посебно внимание треба да се посвети на пациенти со долготраен ревматоиден артритис, кои претходно добиле два или повеќе биолошки лекови ДМАРД. Употребата на вакцина против жив зостер вирус треба да биде ограничена на пациенти за кои се знае дека имале овчи сипаници или на оние кои се серопозитивни за вирус на варицела зостер (VZV). Ако постои сомневање и несигурност за историја на варицела во анамнезата, се препорачува да се утврдат антитела кон вирусот варицела зостер.



- Вакцинацијата против жив вирус треба да се направи најмалку 2 недели, но по можност 4 недели пред започнување со Xeljanz, или во согласност со тековните упатства за имунизација во случај кога се администрира истовремено со имуномодулатори.

Примена кај посебни популации

Пациенти со нарушена бубрежна функција

- Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо (клиренс на креатинин 50-80 mL / min) или умерено (клиренс на креатинин 30-49 ml / min) бубрежно оштетување.
- Тешко бубрежно оштетување (клиренс на креатинин <30 mL / мин): Дозата на Xeljanz треба да се намали на 5 mg еднаш на ден, кога во нормална бубрежна функција пропишаната доза е 5 mg двапати на ден. Кај пациенти со улцеративен колитис, дозата треба да се намали на 5 mg двапати на ден, кога во случај на нормална бубрежна функција, пропишаната доза е 10 mg двапати на ден. Кај пациенти со сериозно оштетување на бубрезите, намалената доза треба да се продолжи дури и по хемодијализа.

Пациенти со нарушена функција на црниот дроб

- Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо оштетување на црниот дроб (Child Pugh A).
- Умерено оштетување на црниот дроб (Child Pugh B): Дозата на Xeljanz треба да се намали на 5 mg еднаш на ден, кога во случај на нормална функција на црниот дроб пропишаната доза е 5 mg два пати на ден. Кај пациенти со улцеративен колитис, дозата треба да се намали на 5 mg двапати на ден, кога во случај на нормална функција на црниот дроб пропишаната доза би била 10 mg двапати на ден.
- Xeljanz не треба да се користи кај пациенти со сериозно оштетување на црниот дроб (Child Pugh C).

Постари пациенти

- Не е потребно прилагодување на дозата за пациенти од 65 години или постари. Податоците за употреба кај пациенти од 75 години и постари се ограничени.
- Ризиците и придобивките од користењето на Xeljanz кај пациенти над 65 години треба внимателно да се земат предвид. Кај пациенти постари од 65 години, употребата на тофацитиниб може да се разгледа само ако не е достапна соодветна алтернативна терапија.

Педијатриски пациенти

- Безбедноста и ефикасноста на Xeljanz кај деца на возраст од 0 до 18 години сè уште не се утврдени. Нема достапни податоци

Бременост и доење

- Употребата на Xeljanz за време на бременоста е контраиндицирана
- Употребата на Xeljanz за време на доење е контраиндицирана

Жени во репродуктивен период



Жените во репродуктивна возраст мора да користат ефикасна контрацепција за време на терапијата со Xeljanz и најмалку 4 недели по последната доза.

**ЗА ДОПОЛНИТЕЛНИ ИНФОРМАЦИИ ЗА ПРОПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВЕ
МОЛИМЕ ПОГЛЕДНЕТЕ ГО ПРИЛОЖЕНИОТ ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА
ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**

Советување на пациенти

Важно е да разговарате со пациентите или старателите (каде што е применливо) за ризиците поврзани со употребата на Xeljanz.

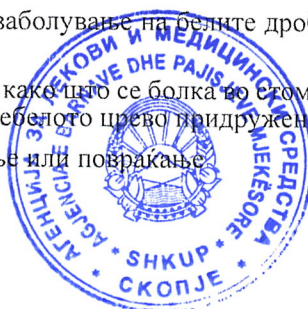
Картичката со предупредувања за пациентите е наменета да им помогне на пациентите да станат свесни за ризиците поврзани со употребата на Xeljanz, како и да побараат итна медицинска помош доколку доживеат некој од овие знаци или симптоми.

Важно е лекарот да:

- ја обезбеди картичката со предупредувања за пациентот на секој пациент на кој му е препишан Xeljanz.
- го потсети пациентот да ја носи картичката со себе.
- дискутира за ризиците со секој пациент и да се увери дека пациентот ги разбира можните ризици.
- се осигура дека пациентот ја носи картичката со себе, особено при посета на лекар и / или одделението за итна помош

Потсетете го пациентот да побара итна медицинска помош ако се појави некој од следниве знаци или симптоми:

- Ненадеен недостаток на здив или отежнато дишење, болка во градите или болка во горниот дел од грбот, оток на ногата или раката, болка или осетливост на ногата, црвенило или промена на бојата на ногата или раката за време на третманот со Xeljanz, бидејќи тоа може да биде знак на крвно згрутчување во белите дробови или во вените.
- Можни симптоми на алергиска реакција како стегане во градите, отежнато дишење (астматично дишење), силна вртоглавица или зашеметеност, отекување на усните, јазикот или грлото, чешање или осип на кожата за време на земањето или кратко време по земањето на Xeljanz
- Појава на симптоми на инфекција како што се треска, постојана кашлица, губење на тежината или тежок замор
- Појава на симптоми на херпес зостер, како што се осип на кожата придружен со болка или плускавци
- Ако пациентот бил во близок контакт со лице со туберкулоза
- Појава на нови промени на кожата или какви било промени на постојните бемки или дамки на кожата
- Појава на симптоми на интерстицијално заболување на белите дробови, како што е отежнато дишење
- Појава на абдоминални знаци и симптоми како што се болка во стомакот, крв во столицата или промена на фреквенцијата на движења на дебелото црево придружена со треска
- Жолта промена на бојата на кожата, гадење или повраќање



- Ако пациентот треба да прими каква било вакцина. Некои видови вакцини не треба да се даваат за време на третманот со Xeljanz.
- Ако пациентката остане бремена или планира да остане бремена.

За да нарачате дополнителни копии од картичката со предупредувања за пациентот, јавете се на Царсо Пхарм ДООЕЛ на телефонскиот број +389 2 3222-446

Пријавување на несакани реакции

Сомнежот за несакани реакции на лекот треба да се пријави електронски до Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата.

Можете исто така да пријавите сомневање за несакани реакции кај носителот на одобрието за ставање во промет на лекот Xeljanz, Царсо Пхарм ДООЕЛ:

е-маил адреса: pharmacovigilance@carso.mk

Адреса: Царсо Пхарм ДООЕЛ, ул. 34 бр.5А Илинден, Скопје

телефон: + 389 78 234 527

факс: + 389 3 222 446

Комуникација на ризик

Со цел да комуницира одредени ризици поврзани со употребата на Xeljanz, носителот на одобрение Царсо Пхарм ДООЕЛ, во соработка со Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД), подготви детален план за комуникација на ризиците опишани во Збирниот извештај за особините на лекот, вклучувајќи го следново:

- Картичка со предупредувања за пациентот
- Брошура за здравствени работници
- Контролна листа за иницијација на Xeljanz за препишувачот на лекот
- Контролна листа за одржување на терапија со Xeljanz за препишувачот на лекот

Подготвени се два листи за проверка што треба да ги користите пред или за време на примената на Xeljanz (за започнување и одржување на терапијата). Нивната цел е да ве потсетат на ризиците поврзани со употребата на Xeljanz и тестовите што треба да се извршат пред и за време на третманот со Xeljanz.

Веб-страница за препишувачи на Xeljanz ▼ (тофацитиниб)

Сите едукативни материјали, вклучувајќи картичката со предупредувања за пациентот и контролните листи за проверка за започнување и одржување на терапијата, се достапни на следната веб-страница: <https://malmed.gov.mk/безбедносни-информации-за-лекови>

Овој лек е под дополнителен мониторинг. Ова овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Здравствените работници треба да пријават какви било сомневања за несакани реакции на овој лек.



Тековна проценка на ризик

РА

Со цел да продолжи да ги карактеризира ризиците поврзани со употребата на Xeljanz во третманот на ревматоиден артритис, Pfizer се обврза да учествува во четири европски регистри за ревматоиден артритис, вклучително и еден во Велика Британија (BSRBR), еден во Германија (RABBIT), и еден во Шведска (ARTIS) и еден во Шпанија (BIOBADASER).

Целта на регистрите во следните студии е да се соберат дополнителни безбедносни податоци за употребата на Xeljanz кај пациенти со ревматоиден артритис од клиничката пракса.

Лекарите од овие земји може да научат повеќе за овие регистри од следните контакт информации

- BSRBR Website:

<https://www.bsrbr.org/>

- RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie:
Website: <https://biologika-register.de>

- ARTIS

Johan.Askling@ki.se

Clinical Epidemiology Unit and Rheumatology Unit

Dept of Medicine

Karolinska Institute

- BIOBADASER Website:

<https://biobadaser.ser.es/default.aspx>

УК

Со цел да продолжи да ги карактеризира ризиците поврзани со употребата на Xeljanz во третманот на улцеративен колитис, Pfizer се обврза да учествува во проспективна, неинтервентна студија за активна безбедност со користење на еден или повеќе европски регистри за улцеративен колитис, вклучително и еден во Шведска (Шведски национален регистар за квалитет за воспалително заболување на дебелото црево - SWIBREG). Друга можност што се смета како дел од активниот мониторинг на оваа студија е формирање Заеднички регистри за клиничка проценка и истражување (UR-CARE).

Целта на оваа активна студија е подобро да се разбере и карактеризира безбедносниот профил на тофацитиниб кај пациенти со улцеративен колитис во клиничката пракса. Ова ќе вклучува под-анализа на безбедносниот профил кај пациенти третирани со Xeljanz во доза од 10 mg двапати на ден во терапија за одржување.

Доколку ви требаат дополнителни медицински информации, испратете барање на е-пошта: aleksandar.ristovski@carsopharm.com или контактирајте на +389 71 368 990.



XELJANZ[®]
(tofacitinib)

