



**XELJANZ** <sup>®</sup> ▼

(tofacitinib citrat)

## BROSHURA PËR PËRSHKRUESIN

### Udhërrëfytyesi për dozim, aplikim, përcjellje dhe menaxhim të rrezikut

Kjo broshurë për përshkruesin ka për qëllim që t'ju jap udhëzime për barin XELJANZ mjekëve të cilët përshkruajnë barin lidhur me indikacionet terapeutike, dozimin dhe mënyrën e aplikimit duke i përfshirë edhe paralajmërimet e veçanta për aplikim, pastaj udhëzimet për përcjelljen e parametrave laboratorik, këshillimin e pacientit, lajmërimin e efekteve të padëshiruara dhe plani i përmblodhur i menaxhimit të rrezikut.

Qëllimi i kësaj broshure për përshkruesin është informimi i profesionistëve mjekësor si të minimizojnë rreziqet e rëndësishme në relacion me barin Xeljanz. Kjo është një konditë mandatore për autorizim marketingun.

▼ Ky produkt mjekësor është subjekt i monitorimit shtesë. Kjo do të mundësojë identifikimin e shpejtë të informatave të reja për sigurinë. Efektet e padëshiruara duhet të raportohen.

#### **Raportimi i efekteve të padëshiruara:**

Dyshimin për efekte të padëshiruara në këtë bar është e nevojshme që t'a lajmëroni në Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale (AKPM) me njërën nga mënyrat në vijim: me mbushjen e formularit për lajmërimin e efekteve të padëshiruara i cili është në dispozicion në internet webfaqen e AKPPM-së (<https://akppm.com/en>) duke dërguar me anë të postës elektronike të AKPPM-s: [info@akkpm-rks.gov](mailto:info@akkpm-rks.gov) dhe në Adresën e AKPPM-s: Departamenti i Farmakovigjilencës, Rrethi i Spi alit p.n. (Q.K.U.K) 10000 Prishtinë, Kosovës

Efektet e padëshiruara të barit mund t'i lajmëroni edhe te Bartësi i Autorizim Marketingut për barin Xeljanz. Format e raportimit dhe informatat mund ti gjeni edhe në [www.mhra.gov.uk/](http://www.mhra.gov.uk/) karta e verdhë ose kërkoni për MHRA karta e verdhë në Google Play ose Apple App Store. Efektet e padëshiruara gjithashtu mund të raportohet në Pfizer medical information në 01304 616161.

AKPP,



## Përmbajtja

Indikacionet terapeutike	3
Dozimi dhe mënyra e administrimit	3
<b>Konsideratat lidhur me administrimin</b>	<b>4</b>
Kundërindikacionet	4
Para aplikimit të barit XELJANZ	5
<b>Përcjellja e parametrave laboratorik</b>	<b>6</b>
<b>Paralajmërimet e veçanta dhe përkujdesjet me rastin e përdorimit</b>	<b>8</b>
Kombinimet me barnat e tjera	8
Tromboembolia venoze	8
Reumatoid artriti	9
Koliti ulcerativ	9
Infeksionet serioze	10
Tuberkulozi	10
Riaktivizmi viral	10
Malinjiteti dhe sëmundjet limfoproliferative	11
Kanceret e lëkurës jo-melanoma	11
Sëmundja intersticiale e mushkërive	11
Perforimet gastrointestinale	11
Vaksinimi	12
<b>Përdorimi te popullacionet e veçanta</b>	<b>12</b>
Pacientët me dëmtime të funksioneve veshkore	12
Pacientët me dëmtime të funksioneve hepatike	12
Pacientët e moshuar	12
Pacientët pediatrik	13
Shtatzënia dhe gjdhënia	13
Gratë në fazën reproduktive	13
<b>Këshillimi i pacientit</b>	<b>13</b>
Lajmërimi i efekteve të padëshiruara	14
Plani i menagjimit të rrezikut (RMP)	14
Komunikimi i rrezikut	15
Faqja e internetit për përshkruesin	15



## Indikacionet terapeutike

### *Reumatoid artriti*

Bari XELJANZ në kombinim me metotreksatin (MTX) është i indikuar për trajtimin e formave mesatare deri te ato të rënda të reumatoid artritit aktiv (RA) te pacientët e rritur, të cilët nuk kanë dhënë përgjigje adekuate në një ose më tepër barna antireumatike të cilat e ndryshojnë rrjedhën e sëmundjes ose të cilët nuk e kanë toleruar terapinë me barna antireumatike që modifikojnë sëmundjen. Bari XELJANZ mund të aplikohet si monoterapi te rastet të cilat nuk e tolerojnë terapinë me metotreksat ose në rastet kur terapia me metotreksat nuk është e përshtatshme.

### *Artriti psoriatik*

Bari XELJANZ në kombinim me MTX është i indikuar për trajtimin e artritit aktiv psoriatik (PsA) te pacientët e rritur të cilët kanë pasur përgjigje joadekuate ose kanë qenë intolerant në terapinë me barna antireumatike që modifikojnë sëmundjen (DMARD).

### *Koliti ulcerativ*

Bari XELJANZ është i indikuar për trajtimin e pacientëve të rritur me kolit ulcerativ aktiv mesatar ose të rëndë (UC) të cilët kanë pasur përgjigje joadekuate, ose e kanë humbur reagimin, ose kanë qenë intolerant në terapinë me barna biologjike.

## Dozimi dhe mënyra e përdorimit

### *RA*

Doza e rekomanduar për RA është 5 mg dy herë në ditë si film tableta të mbështjellura. Kjo dozë nuk duhet të tejkalohet.

### *Formulimi me lirim të prolonguar (RA)*

Për RA, doza e rekomanduar është 11 mg tableta me lirim të prolonguar me rrugë orale një herë në ditë, e cila nuk duhet të tejkalohet. Pacientët e trajtuar me barin XELJANZ 5 mg film tableta të mbështjellura oral dy herë në ditë mund të kalohet në XELJANZ 11 mg tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë në ditën pas dozës së fundit të barit XELJANZ 5 mg film tableta të mbështjellura. Bari XELJANZ 11 mg tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë ka demonstruar ekuivalencë farmakokinetike me barin XELJANZ 5 mg film tableta të mbështjellura oral dy herë në ditë.

### *PsA*

Doza e rekomanduar për PsA është 5 mg dy herë në ditë si film tableta të mbështjellura. Kjo dozë nuk duhet të tejkalohet.

### *UC*

Trajtimi hyrës (i induksionit) për UC (java 0 deri në javën e 8, me vazhdimin deri në javën e 16 nëse është e nevojshme)

Doza e rekomanduar për UC është 10 mg dy herë në ditë si film tableta të mbështjellura për trajtimin e hyrjes prej 8 javëve. Për pacientët të cilët nuk arrijnë beneficion të mjaftueshëm terapeutik me 8 javë, doza e hyrjes prej 10 mg film tableta të mbështjellura dy herë në ditë mund të vazhdohet edhe për 8 javë të tjera (në total 16 javë), e vazhduar me film tableta të mbështjellura 5 mg dy herë në ditë si terapi mbajtëse. Terapia e hyrjes me barin XELJANZ duhet të ndërprehet te secili pacient i cili nuk tregon beneficion terapeutik për 16 javë.



### Trajtimi i mbajtjes për UC (pas periudhës së hyrjes)

Doza e rekomanduar për trajtimin e hyrjes është tofacitinib 5 mg film tableta të mbështjellura oral dy herë në ditë.

Tofacitinibi 10 mg film tableta të mbështjellura oral dy herë në ditë për trajtimin e mbajtjes nuk rekomandohet te pacientët me UC të cilët e dinë se kanë faktorë të rrezikut për tromboemboli venoze (VTE), me përjashtim nëse nuk ka alternativë me ndonjë trajtim tjetër.

Për pacientët me UC të cilët nuk kanë rritje të rrezikut për VTE tofacitinibi 10 mg film tableta të mbështjellura oral dy herë në ditë mund të merret në konsiderim nëse pacienti ka përvojë me rënien e përgjigjes në tofacitinib 5 mg film tableta të mbështjellura oral dy herë në ditë dhe ka dështuar të reagojë në opsionet e trajtimit alternativ për kolitin ulcerativ si trajtimi me inhibitor të faktorit të nekrozës së tumorit (TNF inhibitori). Tofacitinibi 10 mg film tableta të mbështjellura oral dy herë në ditë për terapi mbajtëse duhet të përdoret sa më shkurt që është e mundur. Duhet të përdoret doza më e ulët efektive e nevojshme për të mbajtur përgjigjen.

Te pacientët të cilët kanë dhënë përgjigje në trajtimin me barin XELJANZ, kortikosteroidet mund të zvogëlohen dhe/ose në harmoni me standardin e kujdesit.

### Ritrajtimi i UC

Nëse ndërprehet terapia, mund të merret në konsiderim ristartimi i trajtimit me barin XELJANZ. Nëse është manifestuar humbja e reagimit, mund të merret në konsiderim rifillimi me barin XELJANZ 10 mg film tableta të mbështjellura oral dy herë në ditë. Periudha e ndërprerjes së trajtimit në studimet klinike mund të vazhdohet deri në një vit. Efikasiteti mund të rifitohet për 8 javë me terapinë me 10 mg film tableta të mbështjellura dy herë në ditë.

Trajtimi me barin XELJANZ për RA, PsA dhe UC duhet të fillohet dhe të vazhdohet nën mbikqyrjen e mjekut specialist me përvojë në diagnostikimin dhe trajtimin e gjendjeve gjegjëse.

Bari XELJANZ duhet të shmanget në kombinim me barna biologjike dhe me imunosupresivë të fuqishëm për shkak të mundësisë së rritjes së imunosuprimimit dhe rritjes së rrezikut nga zhvillimi i infeksioneve.

Doza e barit XELJANZ duhet të zvogëlohet përgjysmë te pacientët të cilët janë në terapi me inhibitorë të fuqishëm të citokromit (CYP) P450 3A4 (p.sh. ketokonazol), dhe te pacientët të cilët marrin në të njëjtën kohë edhe një ose më tepër barna të cilët janë inhibitorë mesatar CYP3A4, gjegjësisht inhibitorët e fuqishëm CYP2C19 (p.sh. flukonazol) si në vijim:

- Doza e barit XELJANZ duhet të zvogëlohet në 5 mg një herë në ditë te pacientët të cilët marrin 5 mg dy herë në ditë
- Doza e barit XELJANZ duhet të zvogëlohet në 5 mg një herë në ditë te pacientët të cilët marrin 11 mg tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë (i indikuar vetëm për RA)
- Doza e barit XELJANZ duhet të zvogëlohet në 5 mg dy herë në ditë te pacientët me UC të cilët marrin 10 mg dy herë në ditë

### **Konsideratat lidhur me administrimin**

#### **Kundërindikacionet**

- Alergji (hipersensitiviteti) në substancën aktive ose në cilindo nga përbërësit e tjerë të këtij bari të përmendur në Përmbledhjen e Karakteristikave të barit (SmPC)



- Tuberkuloza aktive (TB) ose me infeksione të rënda si sepsa ose infeksionet oportunistike
- Dëmtimet e rënda të mëlçisë
- Gjatë shtatzënisë dhe gjdhënies

#### **Para aplikimit të barit XELJANZ**

- Bisedoni me pacientët lidhur me rreziqet duke e përdorur **Kartelën me paralajmërime për pacientët dhe listën e Kontrollit për fillimin e terapisë me barin Xeljanz të dedikuar përshkruesit** (shih listën e kontrollit për detaje më të shumta).
- Të përdoret me kujdes te pacientët me faktorë të rrezikut për VTE
- Shqyrtojeni me kujdes rrezikun dhe beneficimin e terapisë me barin XELJANZ te pacientët me rritje të rrezikut nga zhvillimi i infeksioneve të rënda, duke i përfshi pacientët:
  - Me infeksione rekurente (të përsëritura),
  - Të cilët kanë qenë të ekspozuar në tuberkuloz, ose në mikoza endemike
  - Me infeksione të rënda oportunistike në anamnezën e tyre,
  - Të cilët kanë gjendje të ndërlidhura të cilat mund të paraqesin predispozicion për zhvillimin e infeksioneve, si diabetes mellitus
  - Ata të moshës mbi 65 vjeç

Te pacientët e moshës mbi 65 vjeç tofacitinibi mund të merret në konsiderim nëse nuk ka trajtim tjetër alternativ të përshtatshëm

- Pacientët duhet të kontrollohen dhe të hulumtohen për infeksionet aktive apo latente të tuberkulozit. Te pacientët me tuberkulozë latente duhet të aplikohet terapia standarde antimikobakteriale para fillimit të aplikimit të barit XELJANZ
- Të gjithë pacientët duhet të bëhet imunizimi i tyre në harmoni me programin valid të imunizimit. Riaktivizimi i viruseve dhe rastet e riaktivizimit të viruseve herpes (p.sh. herpes zoster) janë shënuar në studimet klinike të barit XELJANZ. Rreziku nga shfaqja e virusit të herpes zoster është i rritur te pacientët me prejardhje nga Japonia dhe Koreja të cilët janë trajtuar me barin XELJANZ
- Testimi (skriningu) për virusin e hepatitit duhet të bëhet në harmoni me protokolet klinike
- Është e nevojshme të vlerësohet rreziku dhe beneficioni para fillimit të terapisë me barin XELJANZ te pacientët me malinjtitete ose me malinjtitete në anamnezë, me përjashtim në rastet e trajtimit të suksesshëm të kancerit të lëkurës jo-melanomë - (angl. *Non-melanoma skin cancer* - NMSC) ose kur shqyrtohet vazhdimi i terapisë me barin XELJANZ te pacientët te të cilët zhvillohet malinjtiteti
- Është e nevojshme të përcillen parametrat laboratorik, duke i përfshi limfocitet, hemoglobinën, lipidet dhe enzimet e mëlçisë. Nuk rekomandohet të fillohet terapia te këta pacientë me:
  - Numrin e ulët të limfociteve ( $<0.75 \times 10^9$  qeliza/L)
  - Numrin e ulët të neutrofileve ( $<1.0 \times 10^9$  qeliza/L)
  - Koncentrimi i ulët i hemoglobinës ( $<9$  g/dL)

**Pacientëve të cilët janë në terapi me barin XELJANZ duhet tu jepet kartela me paralajmërimet për pacientë.** Mjekëve të cilët e përshkruajnë këtë bar do tu sigurohen sasi të gjegjëse (nëpërmes Pfizer UK). Kopjet shtesë mund të shkarkohen nëpërmes faqes së internetit për përshkruesit (shih seksionin



Rreziqet e komunikimit për më tepër detaje). Pacientët duhet të këshillohen që kartelën ta bartin me vete më së paku edhe 2 muaj pas përfundimit të terapisë me dozimin e fundit të barit XELJANZ.

### Përcjellja e parametrave laboratorik:

Parametrat Laboratorik	Përcjellja Rutinore	Vlerat Laboratorike	Rekomanduara	Veprimet e
		Më të larta ose të barabarta me $0.75 \times 10^9$ qeliza/L		Doza duhet të mbahet
				Terapia duhet të zvogëlohet ose të ndërprehet përkohësisht deri të rritja e numrit të limfociteve mbi $0.75 \times 10^9$ qeliza/L
				Për pacientët të cilët marrin XELJANZ 5 mg dy herë në ditë ose 11 mg të tabletave me lirim të prolonguar një herë në ditë, dozimi duhet të ndërprehet
Limfocitet (ALC)	Në fillim të terapisë, pastaj në çdo 3 muaj	mes 0.50 dhe $0.75 \times 10^9$ qeliza/ (e vërtetuar me testimin e përsëritur)	Për pacientët me UC që marrin XELJANZ 10 mg dy herë në ditë, dozimi duhet të zvogëlohet në  XELJANZ 5 mg dy herë në ditë Në rastin kur ALC është më e lartë se 0.75, Të rifillohet trajtimi sipas situatës klinike	
		Më pak se $0.50 \times 10^9$ qeliza/L (e vërtetuar me testimin e përsëritur)		Dozimi duhet të ndërprehet
				ANC më e lartë se $1.0 \times 10^9$ qeliza/L
				Dozimi duhet të mbahet
				Për rënien perzistente në këtë rang, të zvogëlohet ose të ndërprehet dozimi derisa ANC të bëhet më e lartë se $1.0 \times 10^9$ qeliza/L
Neutrofilet	Në fillim të terapisë Në fillim të terapisë Në fillim të terapisë	ANC 0.50– $1.0 \times 10^9$ qeliza/L		Për pacientët të cilët marrin XELJANZ 5 mg dy herë në ditë ose 11 mg tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë, dozimi duhet të ndërprehet



(ANC)		Për pacientët me UC të cilët marrin XELJANZ 10 mg dy herë në ditë, dozimi duhet të zvoglohet në XELJANZ 5 mg dy herë në ditë.
		Nëse ANC është më e lartë se $1.0 \times 10^9$ qeliza/L Të rifillohet trajtimi sipas situatës klinike
	ANC më pak se $0.50 \times 10^9$ qeliza/L	Dozimi duhet të ndërprehet
	Në fillim të terapisë, pastaj 4 deri në 8 javë pas fillimit të trajtimit, dhe më pastaj në çdo 3 muaj,	Ulja më pak ose e barabart me 2 g/dL dhe më e madhe ose e barabartë me 9.0 g/dL
		Dozimi duhet të mbahet
Hemoglobina	Më e madhe se 2 g/dL ulje ose më pak se	Të ndërprehet dozimi derisa të normalizohen vlerat e hemoglobinës
	8.0 g/dL (e konfirmuar me Përsëritjen e testimit)	
Lipidet	8 javë pas fillimit të terapisë 8 javë pas fillimit të terapisë	NA Të veprohet në harmoni me protokolin klinik për terapisë për hiperlipidemi
Enzimet e Mëlçisë	Monitorimi rutinor	Pas fillimit të terapisë, rekomandohet përcjellja e rregullt e testeve të funksioneve hepatike dhe hulumtimi



emergjent i shkaktarit në rast të rritjes së vlerave të enzimeve hepatike, në mënyrë që të identifikohen rastet e mundshme të dëmtimit hepatic të shkaktuara nga bari

NA

---

AJC, numri absolut i limfociteve; ANC, numri absolut i neutrofileve; NA, nuk është e aplikueshme

## Paralajmërimet e veçanta dhe masat e përkujdesjes me rastin e përdorimit të barit

### Kombinimet me barnat e tjera

- Aplikimi i barit XELJANZ nuk është hulumtuar dhe përdorimi i tij duhet të shmanget te pacientët në kombinim me barnat biologjike si me antagonistët e faktorit nekrotizues të tumoreve (TNF), antagonistët e interleukinave (IL)-1R, antagonistët e IL-6R, antitropave monoklonal anti-CD20, IL-17 antagonistë, IL-12/IL-23 antagonistë, anti-integrine, modulatorët selektiv të kostimulimit dhe imunosupresivët e fuqishëm si azatioprini, 6-merkaptopurina, ciklosporina dhe takrolimusi, për shkak të mundësisë së rritjes së imunosuprimimit dhe rritjes së rrezikut për zhvillimin e infeksioneve
- Incidenca e efekteve të padëshiruara është e rritur në rastin kur bari XELJANZ aplikohet në kombinim me metotreksat në krahasim me aplikimin e barit XELJANZ si monoterapi i aplikuar te RA në hulumtimet klinike

---

### Tromboembolia venoze (VTE)

Gjendjet serioze me VTE duke e përfshi edhe embolinë pulmonare (PE), disa nga të cilat janë fatale, dhe tromboza e venave të thella (DVT), janë vërejtur te pacientët të cilët kanë marrë barin XELJANZ. Është vërejtur se VTE është rritur në varësi nga dozimi te pacientët e trajtuar me XELJANZ krahasuar me TNF inhibitorët. Shumica e gjendjeve të vërejtura kanë qenë serioze dhe disa raste me PE kanë rezultuar me vdekje. Bari XELJANZ duhet të përdoret me kujdes te pacientët me faktorë të njohur të rrezikut për VTE, pa marrë parasysh indikacionin dhe dozimin.

- Faktorët e rrezikut për VTE janë:
  - VTE e mëparshme
  - pacientët në operacione kirurgjike
  - imobilizimi
  - infarkti i miokardit (përgjatë 3 muajve të fundit)
  - insuficienca e zemrës
  - përdorimi i kontraktivëve hormonal të kombinuar ose terapia zëvendësuese hormonale
  - çrregullimet e trashëguara të koagulimit
  - malinjitetet
- Faktorë tjerë të rrezikut për VTE janë moshja, obeziteti (BMI  $\geq 30$ ), diabeti, hipertensioni, pirja e duhanit. Pacientët duhet të rivlerësohen periodikisht gjatë trajtimit me tofacitinib për vlerësimin e ndryshimeve të rrezikut për VTE



- Për protokolet e tjera të faktorëve të rrezikut për VTE, ju lutemi që të vizitoni protokolet e Shoqatës Europiane të Kardiologjisë (angl. European Society of Cardiology) për diagnosën dhe menagjimin e embolisë akute pulmonare: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Bari XELJANZ 10 mg film- tableta të mbështjellura dy herë në ditë për terapinë mbajtëse nuk rekomandohet te pacientët me UC të cilët kanë faktorë të njohur të rrezikut për VTE, me përjashtim nëse nuk ka trajtim tjetër alternativ
- Pacientët duhet të këshillohen për simptomat potenciale të VTE dhe nëse do të kenë këto simptoma menjëherë të kërkojnë ndihmën mjekësore. Duhet që me urgjencë të trajtohen pacientët me shenja dhe me simptoma të VTE dhe të ndërprehet trajtimi me XELJANZ te pacientët e dyshimt për VTE, pa marrë parasysh dozimin ose indikacionin.

### Paralajmërimet e veçanta dhe masat e përkujdesjes me rastin e përdorimit të barit (...vazhdimi.)

#### Reumatoid artriti:

- Në analizën e përkohëshme të një studimi të madh, i cili është në rrjedhë e sipër, i randomizuar me kontrollë aktive, pas autorizimit, lidhur me sigurinë te pacientët me reumatoid artrit me pacientë të moshës 50 vjeç e më tepër dhe të cilët kanë më së paku një faktor kardiovaskular të rrezikut (CV) (Studimi ORAL Surveillance (A3921133)), VTE është vërejtur e rritur me incidencë në varësi nga dozimi te pacientët e trajtuar me tofacitinib krahasuar me TNF inhibitorë. Shumica e këtyre gjendjeve kanë qenë serioze dhe në disa raste të PE kanë rezultuar me vdekje.
- Shkalla e incidencës (95% CI) për PE me tofacitinib 10 mg dy herë në ditë, gjegjësisht tofacitinib 5 mg dy herë në ditë, dhe TNF inhibitorë ka qenë 0.54 (0.32–0.87), 0.27 (0.12–0.52), dhe 0.09 (0.02–0.26) pacientë për 100 vjet-pacient. Krahasuar me TNF inhibitorë, shkalla e rrezikut (HR) për PE ka qenë 5.96 (1.75–20.33) dhe 2.99 (0.81–11.06) për tofacitinib 10 mg dy herë në ditë gjegjësisht tofacitinib 5 mg dy herë në ditë.
- Në analizën e subgrupit me pacientë me faktorë të rrezikut për VTE në studimin e përmendur më parë, rreziku për PE ka pasë një rritje shtesë. Krahasuar me TNF inhibitorë, HR për PE ka qenë 9.14 (2.11–39.56) për tofacitinib 10 mg dy herë në ditë dhe 3.92 (0.83–18.48) për tofacitinib 5 mg dy herë në ditë
- Shkalla e incidencës (95% CI) për DVT me tofacitinib 10 mg dy herë në ditë, dhe TNF inhibitorë ka qenë 0.38 (0.20–0.67), 0.30 (0.14–0.55), gjegjësisht 0.18 (0.07–0.39) pacientë me gjendje për 100 vjet-pacient. Krahasuar me TNF inhibitorë, HR për DVT me tofacitinib 10 mg dy herë në ditë ka qenë 2.13 (0.80–5.69), dhe për 5 mg dy herë në ditë HR ka qenë 1.66 (0.60–4.57)

#### Koliti Ulcerativ:

- Në hulumtimin e zgjëruar UC në rrjedhë e sipër, rastet e PE dhe DVT janë vërejtur te pacientët të cilët kanë përdorur tofacitinib 10 mg dy herë në ditë në lidhshmëri me faktorët e rrezikut VTE.

## Infeksionet e rënda

- Infeksionet serioze dhe nganjëherë fatale bakteriale, mikobakteriale, mikotike invazive, virale, ose patogjenet e tjera oportunistike janë raportuar te pacientët të cilët kanë marrë tofacitinib
- Infeksionet e rënda të lajmëruara më së shpeshti gjatë aplikimit të barit XELJANZ kanë qenë pneumonia, celulitis, herpes zoster, infeksionet e traktit urinar, divertikulitis dhe apendicitis. Infeksionet oportunistike të lajmëruara gjatë aplikimit të barit XELJANZ kanë qenë tuberkuloza dhe infeksionet e tjera mikobakteriale, kriptokoket, histoplazmoza, kandidiaza ezofageale, herpes zoster multidermatomal, citomegalovirusi, infeksionet me virusin BK dhe listerioza. Disa pacientë kanë pasur sëmundje të diseminuar dhe jo të lokalizuara, ndërsa pacientët me reumatoid artritis zakonisht në të njëjtën kohë me terapi me imunomodulatore si metotreksati ose kortikosteroidet, gjë që i bënë të disponueshëm për infeksione. Është e mundshme edhe shfaqja e infeksioneve tjera të rënda të cilat nuk janë lajmëruar gjatë hulumtimeve klinike (p.sh. kokcidioidomikoza). Rreziku nga infeksionet oportunistike është më i lartë në regjionet gjeografike Aziatike.
- Gjendjet e pacientëve duhet të përcillen me kujdes në mënyrë që të diktohet shfaqja e shenjave dhe simptomave të infeksioneve gjatë terapisë me barin XELJANZ, si edhe pas mbarimit të terapisë. Trajtimi duhet të ndërprehet nëse te pacientët vjen deri te zhvillimi i infeksioneve të rënda, infeksioneve oportunistike ose sepsës. Te pacientët tek të cilët gjatë terapisë me barin XELJANZ zhvillohet infeksioni i ri duhet që menjëherë të bëhet diagnostikimi komplet për vërtetimin e statusit të imunokompromitimit, të fillohet me trepinë adekuate antimikrobike dhe të fillohet me përcjellje të kujdeshme.

Është i nevojshëm kujdesi me rastin e aplikimit të barit XELJANZ te pacientët në vijim:

- Te personat e moshuar me diabet, për shkak të rritjes së përgjithshme të frekuencës së infeksioneve
- Te pacientët me sëmundje kronike të mushkërive në të dhënat anamnestike, sepse mund të jenë të predisponuar për infeksione
- Te pacientët me limfopeni
- Te pacientët e moshës mbi 65 VJEÇ, bari XELJANZ mund të merret në konsiderim vetëm nëse nuk ka alternativë tjetër të trajtimit për shkak të rritjes së rrezikut për infeksione serioze të cilat janë vërejtur në studimin ORAL Surveillance

## Paralajmërimet e veçanta dhe masat e përkujdesjes me rastin e përdorimit të barit (...vazhdimi.)

### Tuberkuloza

- Para aplikimit të barit XELJANZ, duhet të shqyrtohet rreziku dhe beneficioni i terapisë te pacientët:
  - Të cilët kanë qenë të ekspozuar në tuberkulozë
  - Të cilët kanë qëndruar në zonat endemike me tuberkulozë, gjegjësisht zonat endemike me mikoza ose kanë udhëtuar në ato zona
- Pacientët duhet të shiqohen dhe të hulumtohen për infeksionet latente ose aktive para fillimit të terapisë me barin XELJANZ, si edhe gjatë trajtimit në harmoni me udhëzimet që janë në dispozicion

---

### Riaktivizimi i viruseve

- Riaktivizimi i viruseve dhe rastet e riaktivizimit të herpes virusit (p.sh. herpes zoster) janë shënuar në studimet klinike me barin XELJANZ. Te pacientët të cilët kanë marrë barin XELJANZ është vërtetuar rritja e incidencës së virusit të herpes zosterit te:
  - Pacientët me prejardhje nga Japonia dhe Koreja



- Pacientët të cilët numri absolut i limfociteve (ALC) ka qenë më i ulët se  $1.0 \times 10^9$  qeliza/L
- Pacientët me RA afatgjatë të cilët edhe më parë kanë marrë dy e më tepër barna biologjike DMARD
- Pacientët me UC të trajtuar me 10 mg film tableta të mbështjellura dy herë në ditë

---

### **Malinjiteti dhe sëmundjet limfoproliferative (me përjashtim të kancerit të lëkurës – jomelanomë) (NMSC)**

- Është e nevojshme që të vlerësohet rreziku dhe beneficioni para fillimit të terapisë me barin XELJANZ te pacientët me malinjitet ose me malinjitete në anamnezë, me përjashtim te rastet e trajtimit të suksesshëm të kancerit të lëkurës jomelanoma (NMSC) ose te rastet e shqyrtimit të vazhdimit të terapisë me barin XELJANZ te pacientët tek të cilët zhvillohet malinjiteti. Ekziston mundësia që bari XELJANZ ndikon në mbrojtjen e organizmit nga malinjiteti
- Te pacientët të cilët e kanë marrë barin XELJANZ janë shënuar rastet me limfoma. Te pacientët me RA, në veçanti te ata me sëmundje shumë aktive, mund të jetë e rritur mundësia e zhvillimit të limfomave (bile edhe disa herë më i lartë) në krahasim me popullatën e përgjithshme. Ndikimi i barit XELJANZ në zhvillimin e limfomave nuk është vërtetuar me siguri.
- Në hulumtimet klinike dhe pas lëshimit të barit në qarkullim janë vërejtur edhe malinjitete tjera, duke e përfshi (por jo vetëm) karcinomën e mushkërive, karcinomën e gjirit, melanomën, karcinomën e prostatës dhe karcinomën e pankreasit
- Ndikimik i barit XELJANZ në zhvillimin e malinjiteteve nuk është e njohur

### **Kanceri i lëkurës jomelanomë**

- Te pacientët e trajtuar me barin XELJANZ janë lajmëruar raste me NMSC. Rreziku për NMSC mund të jetë më i lartë te pacientët e trajtuar me XELJANZ 10 mg dy herë në ditë sesa te pacientët e trajtuar me 5 mg dy herë në ditë. Te pacientët me rritje të rrezikut për kancere të lëkurës rekomandohet kontrollimi i herpashershëm i lëkurës

---

### **Sëmundja interstiale e mushkërive**

- Rastet me sëmundje interstiale të mushkërive (disa edhe me rrjedhë fatale) janë lajmëruar te pacientët të cilët kanë qenë të trajtuar me barin XELJANZ te RA në hulumtimet klinike dhe pas lëshuarjes së barit në qarkullim, mirëpo roli i inhibimit të Janus kinazës (JAK) në këto raste nuk është i njohur. Është e njohur se të sëmurët me RA me origjinë aziatike janë të eksponuar rrezikut më të lartë për zhvillimin e sëmundjes interstiale të mushkërive dhe duhet një përkujdesje e veçantë me rastin e trajtimit të këtyre pacientëve.

---

### **Perforimet gastrointestinale**

- Rastet e perforimeve gastrointestinale janë lajmëruar gjatë hulumtimeve klinike, megjithse roli i inhibimit të Janus kinazës (JAK) në këto raste nuk është i njohur
- Bari XELJANZ duhet të përdoret me kujdes te pacientët të cilët është i rritur rreziku nga perforimet gastrointestinale (p.sh. pacientët me histori të divertikulitit, pacientët të cilët në të njejtën kohë marrin kortikosteroide dhe/ose barna antiinflamatore josterioide). Pacientët me shenja të cilat janë krijuar si të reja dhe me simptoma të sëmundjeve abdominale duhet të kontrollohen me urgjencë me qëllim të vërtetimit të gjendjeve me perforime gastrointestinale.



## Vaksinimi

- Para fillimit të terapisë me barin XELJANZ rekomandohet të bëhet imunizimi i të gjithë pacientëve në harmoni me programin e imunizimit.
- Nuk rekomandohet aplikimi në të njëjtën kohë i barit XELJANZ dhe vaksinave të cilat përmbajnë viruse aktive. Me rastin e marrjes së vendimit për vaksinim me viruse të gjalla para fillimit të trajtimit me barin XELJANZ duhet të merret parasysh shkalla e imunosuprimimit të mëparshëm të secilit pacient në veçanti.
- Aplikimi profilaktik i vaksinës kundër virusit herpes zoster duhet të shqyrtohet në harmoni me udhëzimet që janë në dispozicion. Kujdesi i veçantë duhet tu kushtohet pacientëve që vuajnë kohë të gjatë nga reumatoid artriti të cilët më parë kanë marrë dy e më tepër barna biologjike DMARD. Aplikimi i vaksinës me virus të gjallë duhet të kufizohet ekskluzivisht te pacientët për të cilët dihet se kanë pasur variçellë ose te ata të cilët janë seropozitiv në virusin e variçella zoster (VZV). Nëse është e dyshimtë historia për variçellë ose është e pasigurt, rekomandohet që të bëhet përcaktimi i antitropave për virusin e variçella zoster
- Vaksinimi me viruse të gjalla duhet të aplikohet të paktën 2 javë, por është e dëshirueshme 4 javë para fillimit të aplikimit të barit XELJANZ, ose në harmoni me udhëzimet në dispozicion për imunizim me rastin e aplikimit në të njëjtën kohë të imunomodulatorëve.

## Përdorimi te popullacionet e veçanta

### Dëmtimi i funksioneve veshkore

- Nuk është e nevojshme përshtatja e dozimit te pacientët me dëmtime të funksioneve veshkore të lehta (klirensi i kreatininës 50–80 mL/min) ose mesatare (klirensi i kreatininës 30–49 mL/min).
- Doza e barit XELJANZ duhet të zvogëlohet në 5 mg një herë në ditë te pacientët me dëmtime të rënda të funksioneve veshkore (klirensi i kreatininës < 30 mL/min) te pacientët me indikacion për aplikimin e dozimit 5 mg dy herë në ditë ose 11 mg me tableta me lirim të prolonguar (indikacioni RA). Doza e barit XELJANZ duhet të zvogëlohet në 5 mg dy herë në ditë nëse te funksionet normale veshkore doza ka qenë 10 mg dy herë në ditë te pacientët me UC. Pacientët me insuficiencë të rëndë renale duhet të mbahen në doza të ulëta edhe pas dializës

### Dëmtimi i funksioneve hepatike

- Nuk është e nevojshme përshtatja e dozimit te pacientët me dëmtime të lehta të funksioneve hepatike (*Child Pugh A*)
- Doza duhet të zvogëlohet në 5 mg një herë në ditë te pacientët me dëmtime mesatare të funksioneve hepatike (*Child Pugh B*) 5 mg dy herë në ditë ose 11 mg me tableta me lirim të prolonguar (indikacioni RA). Doza duhet të zvogëlohet në 5 mg dy herë në ditë nëse te funksionet normale hepatike doza ka qenë 10 mg dy herë në ditë te pacientët me
- Bari XELJANZ nuk duhet të aplikohet te pacientët me dëmtime të rënda të funksioneve hepatike (*Child Pugh C*).

### Pacientët e moshuar

- Nuk është e nevojshme përshtatja e dozimit te pacientët e moshës 65 vjeç e më tepër. Të dhënat janë të limituara te pacientët e moshës mbi 75 vjeç



- Duhet të merret në konsiderim rreziku dhe beneficioni i barit XELJANZ dhe trajtimi të bëhet me kujdes te pacientët e moshës mbi 65 vjeç. Te pacientët e moshës mbi 65 vjeç trajtimi me barin XELJANZ mund të merret në konsiderim vetëm nëse nuk ka alternativë tjetër të përshtatshme

---

#### **Pacientët pediatrik**

- Siguria dhe efikasiteti i barit XELJANZ te fëmijët e moshës 0 deri në 18 vjeç ende nuk janë të stabilizuara. Nuk ka të dhëna në dispozicion

---

#### **Shtatzënia dhe gjdhënia**

- Aplikimi i barit XELJANZ gjatë shtatzënisë është i kundërlinduar
- Aplikimi i barit XELJANZ gjatë gjdhënie është i kundërlinduar

---

#### **Femrat në fazën e reprodukimit**

Gratë në periudhën e reprodukimit duhet të këshillohen që të përdorin metoda efikase kontraceptive gjatë terapisë me barin XELJANZ dhe më së paku edhe 4 javë pas dozimit të fundit

PËR MË TEPËR DETAJE LIDHUR ME PËRSHKRIMIN E BARIT XELJANZ,  
JU LUTEMI TË REFEROHENI NË SmPC TË KËTIJ BARI.

#### **Këshillimi i pacientit**

**Është me rëndësi që të bisedoni me pacientët ose me kujdestarët e tyre (në rastet kur kjo ka mundësi), lidhur me rreziqet e aplikimit të barit XELJANZ.**

Kartela me vërejtjet për pacientin ka për qëllim që të ndihmojë pacientët që të njihen me rreziqet në lidhje me aplikimin e barit XELJANZ, si dhe të kërkojnë ndihmën emergjente mjekësore nëse te ata do të shfaqen cilido nga shenjat dhe simptomat në vijim.

Është me rëndësi për mjekun:

- Të sigurohet kartela me paralajmërimet për pacientin dhe ti jepet secilit pacient i cili duhet ta marr barin XELJANZ
- Të udhëzohet pacienti se kartelën duhet ta mbajë me vete
- Me secilin pacient duhet të bisedohet lidhur me rreziqet dhe duhet të siguroheni se pacienti i ka kuptuar rreziqet e mundshme
- Të siguroheni se pacienti do ta bartë kartelën me vete, sidomos me rastin e kontrollimeve te mjeku dhe/ose në rastin e marrjes së ndihmës emergjente

Përkujtojeni pacientin që të kërkojë ndihmën emergjente në rast të shfaqjes së ndonjë nga shenjat dhe simptomat në vijim:

- Shkurtimi i papritur i frymëmarrjes me vështirësi të frymëmarrjes, dhembje në kraharor ose dhembje në pjesën e sipërme të shpinës, enjtje e duarve dhe e këmbëve, dhembje dhe shqetësim i këmbëve, ose skuqje ose ndryshimi i ngjyrës në këmbë apo në duar derisa është duke e marrë barin XELJANZ, sepse këto mund të jenë shenja të koagulimit të gjakut në mushkëri ose në vena



- Shfaqja e simptomave të mundshme të reaksioneve alergjike si shtërngime në kraharor, fishkllima të frymëmarrjes, marramendje e rëndë ose konfuzion, enjtje e buzëve, gjuhës ose fytit, kruarje ose skuqje e lëkurës gjatë ose menjëherë pas marrjes së barit XELJANZ
- Zhvillimi i simptomave të infeksionit si ngritja e temperaturës trupore, kollitje perzistente, humbja e peshës trupore ose ndjenja e theksuar e lodhjes
- Zhvillimi i simptomave të herpes zoster, si skuqja e lëkurës e përcjellur me dhembje dhe me fshikza
- Nëse pacienti është në kontakt të ngushtë me personin e sëmurë nga tuberkulozi
- Nëse pacienti do të ketë ndonjë ndryshim në lëkurë si rritje të reja ose ndryshime në shenjat ekzistuese
- Zhvillimi i simptomave të sëmundjes intersticiale të mushkërive, si vështirësitë me frymëmarrje
- Zhvillimi i shenjave dhe simptomave abdominale si dhembjet në lukth dhe në bark, prezenca e gjakut në feces ose ndryshime në frekuencën e jashtëqitjeve të përcjellura me ngritjen e temperaturës trupore
- Zverdhja e lëkurës, mundimi dhe vjellja
- Nëse pacienti duhet të marr ndonjë vaksinë të çfardo lloji. Gjatë terapisë me barin XELJANZ nuk duhet të merren disa lloje të vaksinave
- Nëse pacientja mbetet shtatzënë ose nëse planifikon të mbetet shtatzënë

Për porosinë e marrjes së më shumë kartelave me paralajmërime për pacientin, ju lutemi të lajmëroheni te kompania Pfizer në numrin e telefonit 01304 616161 ose në <http://www.medicines.org.uk/emc/>

### Këshillimi i pacientit (...vazhdimi)

#### Lajmërimi i efekteve të padëshiruara të mundshme

**Është e rëndësishme raportimi i efekteve të padëshiruara suspekte pas autorizimit të produktit mjekësor. Kjo mundëson vazhdimin e monitorimit të balancit të beneficionit/rrezikut për produktin mjekësor.**

Luten profesionistët mjekësor që çfarëdo efekti të padëshiruar suspekt ta raportojnë përmes skemës së kartës së verdhë në: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard), ose të kërkonin për MHRA Yellow Card në Google Play ose Apple App Store. Çfardo efekti të padëshiruar ju mund ta raportoni në sektorin e informatave mjekësore të Pfizer në 01304 616161.

Dyshimi për efekte të padëshiruara në këtë bar është e nevojshme që ti lajmëroni në Agjencionin për barna dhe Paisje mjekësore të Kosovës (AKPM)

Me rastin e lajmërimit të efekteve të padëshiruara ju lutemi që të jepni sa më shumë informata, duke i përfshi edhe ato të historisë së sëmundjes, medikacionet e tjera në të njejtën kohë, datën e fillimit të trajtimit.



## Komunikimi i rrezikut

Me qëllim të komunikimit të rreziqeve të caktuara në lidhje me aplikimin e barit XELJANZ, kompania Pfizer në bashkpunim me EMA ka përgatitur planin e detajuar për komunikimin e rreziqeve të përshkruara në Përmbleddhjen e Karakteristikave të Barit, duke i përfshi si në vijim:

- Kartelën me paralajmërime për pacientin
- Broshurën për përshkruesin
- Listën e kontrollit për fillimin e terapisë
- Listën e kontrollit për mbajtjen e terapisë

Për juve janë përgatitur dy (2) lista kontrolluese: ajo e terapisë fillestare dhe ajo e terapisë mbajtëse, të cilat janë zhvilluar për juve dhe shfrytëzohen para, gjegjësisht gjatë aplikimit të barit XELJANZ. Qëllimi i tyre është që të ju përkujtojë për rreziqet në lidhje me aplikimin e barit XELJANZ dhe testet të cilat duhet të bëhen para dhe gjatë terapisë me barin XELJANZ.

**Verzion:** PP-XEL-GBR-2114 **Data e aprovimit:** Janar 2020

## Faqja e Internetit për përshkruesin e barit XELJANZ ▼ (tofacitinib)

Të gjitha materialet edukative duke e përfshirë edhe kartelën për pacientin dhe listën kontrolluese për fillimin e trajtimit dhe mbajtjen e terapisë në: <http://www.medicines.org.uk/emc/>

▼ Ky produkt mjekësor është subjekt i monitorimit shtesë. Kjo do të mundësojë identifikimin e shpejtë të informatave të reja për sigurinë. Profesionistët mjekësor luten që ti raportojnë efektet e padëshiruara suspekte.

## Vlerësimi i rrezikut në rrjedhë e sipër për RA

Me qëllim të vazhdimin të karakteristikave të rreziqeve në relacion me barin XELJANZ në trajtimin e RA, Pfizer ka kryer studimin e rreziqeve me 4 regjistrime Europian për RA; një në UK (p.sh. BSRBR), një në Gjermani (p.sh. RABBIT), një në Suedi (p.sh. ARTIS), një në Spanjë (p.sh. BIOBADASER).

Qëllimi i këtyre studimeve të regjistruara të mbikqyrjes është që të mbledhen informatat shtesë longitudinale mbi sigurinë nga praktika klinike në lidhje me përdorimin e barit XELJANZ te pacientët me reumatoid artrit.

Mjekët nga këto vende mund të mësojnë më tepër lidhur me këto regjistrime përmes këtyre kontakteve informative:

- BSRBR faqja e internetit: <https://www.bsrbr.org/>
- RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie:  
Website: <https://biologika-register.de>
- ARTIS [Johan.Askling@ki.se](mailto:Johan.Askling@ki.se)  
Clinical Epidemiology Unit and Rheumatology Unit Dept of Medicine  
Karolinska Institute
- BIOBADASER Website:  
<https://biobadaser.ser.es/default.aspx>

## UC

Me qëllim të vazhdimin të karakterizimit të rreziqeve në relacion me barin XELJANZ në trajtimin e UC, Pfizer është zotuar të marrë pjesë në studimin e regjistrimit prospektiv, jo-intervenues aktiv duke i përdorur



një ose më tepër regjistra European UC, duke i përfshi një në Suedi (Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease SWIBREG). Një opsion tjetër është marrë në konsiderim si pjesë e këtij studimi të mbikqyrjes aktive në regjistrin e bashkuar për vlerësimin klinik dhe hulumtimin (UR-CARE). Qëllimi i këtij studimi aktiv janë të dhënat shtesë dhe karakteristikat e profilit të sigurisë për tofacitinib në praktikën klinike të pacientët me UC. Kjo do të përfshijë subanalizën e profilit të sigurisë të pacientët e trajtuar me XELJANZ 10 mg dy herë në ditë si terapi mbajtëse.

**Ju lutemi kontaktoni Pfizer Medical Information në 01304 616161 nëse keni ndonjë pyetje.**





**XELJANZ®** (tofacitinib citrat)

## LISTA KONTROLLUESE PËR FILLIMIN E TRAJTIMIT PËR PERSHKRUESIN

(Për përdorim të fillimi i parë i pacientit në trajtim me barin XELJANZ)

Pacienti:

Data:

Ky produkt mjekësor është subjekt i monitorimit shtesë. Kjo do të mundësojë identifikimin e shpejtë të informatave të reja për sigurinë. Efektet e padëshiruara duhet të raportohen.

### Raportimi i efekteve të padëshiruara:

Dyshimin për efekte të padëshiruara në këtë bar është e nevojshme që t'a lajmëroni në Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale (AKPM) me njërin nga mënyrat në vijim: me mbushjen e formularit për lajmërimin e efekteve të padëshiruara i cili është në dispozicion në internet në faqen e AKPPM-së (<https://akppm.com/en>) duke dërguar me anë të postës elektronike te AKPPM-s: [info@akppm-rks.gov](mailto:info@akppm-rks.gov) dhe në Adresën e AKPPM-s: Departamenti i Farmakovigjilencës, Rrethi i Spi alit p.n. (Q.K.U.K) 10000 Prishtinë, Kosovës

Efektet e padëshiruara të barit mund t'i lajmëroni edhe te Bartësi i Autorizim Marketingut për barin Xeljanz. Format e raportimit dhe informatat mund ti gjeni edhe në [www.mhra.gov.uk/](http://www.mhra.gov.uk/) karta e verdhë ose kërkoni për MHRA karta e verdhë në Google Play ose Apple App Store. Efektet e padëshiruara gjithashtu mund të raportohen në Pfizer medical information në 01304 616161.

Verzioni: PP-XEL-GBR-2041

Data e aprovimit. Janar 2020

### Hyrje

#### • Reumatoid Arthritis (RA)

Bari XELJANZ® (tofacitinib citrat) është një inhibitor i Janus kinazës (JAK) i cili e ka një autorizim marketingu në EU (22 Mars 2017) për përdorim në kombinim me metotreksat (MTX) të rriturit me forma mestare dhe të rënda të RA të cilët kanë dhënë një reagim joadekuat ose kanë qenë intolerant në një ose më tepër barna antireumatike që modifikojnë sëmundjen (DMARD). Tofacitinibi mund të jepet si monoterapi të rastet e intolerancës në MTX ose në rastet kur trajtimi me MTX është i papërshtatshëm. Dozimi i rekomanduar është 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë ose 11 mg si tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë, i cili nuk duhet të tejkalohe.

#### • Artriti Psoriatik (PsA)

Tofacitinibi gjithashtu ka marrë një autorizim marketingu në EU për përdorim në kombinim me metotreksat MTX të rriturit me forma aktive të PsA të cilët kanë dhënë një reagim joadekuat ose kanë qenë intolerant në terapinë e mëparshme me DMARD. Dozimi i rekomanduar është 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë, i cili nuk duhet të tejkalohe.

#### • Koliti Ulcerativ (UC)

Tofacitinibi gjithashtu ka marrë një autorizim marketingu në EU për trajtimin e pacientëve të rritur me forma të UC mesatare dhe të rënda të cilët kanë dhënë një reagim joadekuat ose e kanë humbur reagimin ose kanë qenë intolerant në terapinë tjetër konvencionale biologjike.

Trajtimi fillestar i UC (javët 0 deri në 8 javë, me mundësi të zgjerimit deri në 16 javë nëse kjo do të jetë e nevojshme)

Dozimi i rekomanduar për UC është 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë nga goja si terapi fillestare për 8 javë. Për pacientët të cilët nuk arrijnë beneficion adekuat terapeutik për 8 javë, doza fillestare prej 10 mg film tableta të mbështjellura e administruar dy herë në ditë mund të zgjatet edhe për 8 javë tjera (totali 16 javë), e pasuar me 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë



si terapi mbajtëse. Tofacitinibi si terapi fillestare duhet të ndërprehet te cilido pacient i cili nuk do të ketë beneficion terapeutik për 16 javë.

### **Terapia mbajtëse për UC (periudha pas induksionit)**

Dozimi i rekomanduar për trajtimin e mbajtjes është tofacitinib 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë nga goja.

Film tabletat e mbështjellura 10 mg dy herë në ditë si dozë mbajtëse nuk rekomandohet te pacientët që kanë faktorët e rrezikut për tromboemboli venoze (VTE), me përjashtim nëse nuk ka trajtim tjetër alternativ të përshtatshëm.

Për pacientët me UC të cilët nuk e kanë rrezikun e rritur për VTE, tofacitinibi 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë oral mund të merret në konsiderim te pacientët që kanë përvojë me ulje të reagimit në tofacitinib 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë dhe kanë dështuar të reagojnë në opsionet e tjera alternative të trajtimit për kolitin ulcerativ si trajtimi me inhibitor të nekrozës së tumoreve (TNF inhibitorët). Tofacitinibi 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë si terapi mbajtëse duhet të përdoret sa më shkurt që është e mundshme. Duhet të përdoret doza më e ulët efektive e nevojshme për të dhënë reagimin.

Te pacientët që kanë reaguar në trajtimin me tofacitinib, kortikosteroidet mund të zvogëlohen dhe/ose të ndërprehen në harmoni me standardin e përkujdesjes.

### **Re-trajtimi te UC**

Nëse ndërprehet terapia, mund të merret në konsiderim ristartimi i trajtimit me tofacitinib. Nëse ka ndodhë humbja e reagimit, mund të merret në konsiderim rifillimi me tofacitinib 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë. Periudha e ndërprerjes së trajtimit në studimet klinike është zgjatur deri në 1 vit. Efikasiteti mund të rifitohet brenda 8 javëve me terrapinë me 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë.

Trajtimi i pacientëve me RA, PsA, dhe me UC me tofacitinib duhet të fillohet dhe të mbikqyret nga ana e mjekut specialist me përvojë në diagnostikimin dhe trajtimin e këtyre gjendjeve.

VTE serioze duke e përfshi edhe embolinë pulmonare (PE), disa nga të cilat kanë qenë fatale, dhe tromboza e venave të thella (DVT) është vërejtur te pacientët të cilët kanë marrë tofacitinib. Rritja e faktorëve të rrezikut në varësi nga doza për VTE është vërejtur në studimet klinike me tofacitinib, krahasuar me TNF inhibitorë.

Gjendjet me infeksione serioze, herpes zoster, tuberkulozë (TB) dhe me infeksionet e tjera oportuniste, malinjitetet, perforacione gastrointestinale, sëmundja intersticiale e mushkërive, dhe abnormalitetet laboratorike janë raportuar te pacientët e trajtuar me tofacitinib në studimet klinike.

Pacientët duhet të monitorohen për së afërmi për shenjat dhe simptomat, dhe abnormalitetet laboratorike, për identifikimin e hershëm të këtyre rreziqeve.

**Kjo listë kontrolluese për trajtimin fillestar ka për qëllim që të ju rikujtojë për rreziqet në relacion me përdorimin e tofacitinibit dhe testimet e rekomanduara para fillimit të administrimit të tofacitinibit.**

**XELJANZ® ▼ (tofacitinib citrat)**

**LISTA KONTROLLUESE PËR FILLIMIN E TRAJTIMIT PËR PERSHKRUESIN**

(Për përdorim te fillimi i parë i pacientit në trajtim me barin XELJANZ)

Para se të filloni trajtimin me tofacitinib te pacientët, ju lutemi kontrolloni si në vijim:

A ka ky pacient ndonjë evidencë për insuficiencë hepatike (Child-Pugh A, B ose C)?

Po    Jo

**Shënoni këto në vijim:**

- Insuficiencia e rëndë hepatike (Child-Pugh C): Tofacitinibi nuk duhet të përdoret
- Insuficiencia mesatare hepatike (Child-Pugh B):
  - RA dhe PsA: doza e Tofacitinibit duhet të zvogëlohet në 5 mg një herë në ditë
  - UC: Doza duhet të zvogëlohet në 5 mg një herë në ditë në rastet kur në funksionet normale hepatike dozimi është 5 mg dy herë në ditë. Nëse në kushte të funksioneve normale hepatike dozimi ka qenë 10 mg dy herë në ditë, ajo duhet të zvogëlohet në 5 mg dy herë në ditë
- Insuficiencia e lehtë hepatike (Child-Pugh A): Nuk ka nevojë për përshtatjen e dozimit

**Po**    **Jo****D A ka ky pacient ndonjë evidencë për insuficiencë renale (duke u bazuar në klirensin e kreatininës)?**    **Vini re sa vijon:**

- Insuficiencia e rëndë renale (klirensi i kreatininës <30 mL/min):
  - RA dhe PsA: doza e Tofacitinibit duhet të zvogëlohet në 5 mg një herë në ditë
  - UC: doza duhet të zvogëlohet në 5 mg një herë në ditë në rastet kur në funksionet normale renale dozimi është 5 mg dy herë në ditë. Nëse në kushte të funksioneve normale renale dozimi ka qenë 10 mg dy herë në ditë, ajo duhet të zvogëlohet në 5 mg dy herë në ditë. Pacientët me insuficiencë të rëndë renale duhet të mbeten në dozimin e zvogëluar edhe pas dializës
- Insuficiencia e lehtë (klirensi i kreatininës 50–80 mL/min) ose mesatare renale (klirensi i kreatininës 30–49 mL/min): Nuk është e nevojshme përshtatja e dozimit

**Po**    **Jo****A është pacientja shtatzënë apo tenton të mbetet shtatzënë?**    **A e keni informuar pacienten femër:**

- Që përdorimi i tofacitinibit gjatë shtatzënisë është i kundërlindikuar?
- Femrat në fazën gjenerative duhet të përdorin kontracepcion efektiv gjatë trajtimit me tofacitinib dhe më së paku edhe 4 javë pas dozimit të fundit?

**Po**    **Jo****A është pacientja gjdhënëse apo tenton të bëhet gjdhënëse?**    **A e keni informuar pacienten femër:**

- Që përdorimi i tofacitinibit gjatë gjdhënieve është i kundërlindikuar

**Po**    **Jo****A është duker marrë pacienti ndonjë bar imunosupresiv potent biologjik?**    **Vini re sa vijon:**

- Tofacitinibi duhet të shmanget në kombinim me preparate biologjike si TNF antagonistët, antagonistët e interleukinës (IL)-1R, antagonistët e IL-6R, antitruapat monoklonal anti-CD20, antagonistët IL-17, antiintegrinet IL-12/IL-23, modulatorëpt ko-stimulues selektiv dhe imunosupresivët potent si azatioprini, ciklosporina, 6-merkaptopurina, dhe takrolimus për shkak të mundësisë së rritjes imunosuprimeuese dhe rritjes së rrezikut për infeksione

**Po**    **Jo****A ka pacienti ndonjë faktor të rrezikut për VTE?**    **Vini re sa vijon:**

Faktorët e rrezikut për VTE përfshijnë (por nuk janë të kufizuar vetëm në këta):

- VTE e mëparshme
- Pacientët që duhet të operohen
- Imobilizimi
- Infarkti i miokardit (përgjatë tre muajve të fundit)
- Insuficiencia e zemrës
- Përdorimi i kontraceptivëve hormonal të kombinuar ose të terapisë hormonale zëvendësuese
- Çrregullimet e trashëguara të koagulimit
- Malinjitetet

Faktorët shtesë të rrezikut për VTE të cilët duhet të merren në konsiderim janë:

- Moshë
- Obeziteti (indeksi i masës trupore (BMI)  $\geq 30$ )



- Diabeti
- Hipertensioni
- Pirja e duhanit

Tofacitinibi duhet të përdoret me kujdes te pacientët me faktorë të njohur të rrezikut për VTE, pa marrë parasysh indikacionin dhe dozimin.

## **XELJANZ® (tofacitinib citrat)**

### **LISTA KONTROLLUESE PËR FILLIMIN E TRAJTIMIT PËR PERSHKRUESIN**

(Për përdorim të fillimit të parë të pacientit në trajtim me barin XELJANZ)

	Po	Jo
<b>A keni biseduar me pacientin lidhur me njohjen e simptomave të VTE dhe që menjëherë duhet të kërkojë ndihmën mjekësore nëse do të kenë këtë?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### **Vini re sa vijon:**

- Pacienti duhet të jetë i informuar që të kërkojë ndihmën mjekësore nëse ata do të kenë shkurtimin e papritur të frymëmarrjes ose vështirësi me frymëmarrje, dhembje në kraharor ose dhembje në pjesën e sipërme të shpinës, enjtje të duarve dhe të këmbëve, dhembje në këmbë ose shqetësim, ose skuqje dhe çrregullim të ngjyrës së këmbëve dhe të duarve derisa janë duke marrë barin XELJANZ

Duhet që menjëherë të bëhet vlerësimi i shenjave dhe simptomave për VTE dhe të ndërprehet tofacitinibi te pacientët suspekt me VTE, pa marrë parasysh dozimin dhe indikacionin.

	Po	Jo
<b>A ka pacienti ndonjë infeksion aktiv duke i përfshi edhe infeksionet e lokalizuara?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### **Vini re sa vijon:**

- Tofacitinibi nuk duhet të fillohet te pacientët me TB aktive, me infeksione serioze, si sepsa, ose infeksionet oportune
- Para se të fillohet terapia me tofacitinib duhet të merren parasysh rreziqet dhe beneficionet e trajtimit të pacientët:
  - me infeksione rekurente
  - te ata që kanë qenë të ekspozuar në TB
  - te ata me infeksione serioze ose me infeksione oportune
  - te ata që kanë qëndruar ose që kanë udhtuar në vendet endemike me TB ose endemike me mikoza
  - që kanë gjendje që mund të ndërliohen me predispozitat për infeksione (p.sh. histori për sëmundje kronike të mushkërive)
  - që janë të moshës mbi 65 vjeç

	Po	Jo
<b>Për pacientët e moshës mbi 65 vjeç, a e keni marrë parasysh nëse ka trajtim tjetër të përshtatshëm alternativ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### **Vini re sa vijon:**

- Për shkak të incidencës së lartë të infeksioneve të moshuarit, për pacientët e moshës mbi 65 vjeç, tofacitinibi mund të merret në konsiderim vetëm në rastet kur nuk ka alternativë tjetër më të mirë

	Po	Jo
<b>A është testuar dhe vlerësuar pacienti për TB aktive ose latente?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### **Vini re sa vijon:**

- Pacientët duhet në bazë të protokolit të testohen dhe të vlerësohen për TB aktive ose latente para fillimit të terapisë si dhe gjatë trajtimit të barit tofacitinib
- Para administrimit të tofacitinibit, pacientët me TB latente duhet të trajtohen me terapi standarde antimikobakteriale

	N/A	Po	Jo
<b>A është marrë në konsiderim terapia anti TB, në veçanti nëse pacienti ka histori për TB aktive ose latente?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### **Vini re sa vijon:**

- Terapia antituberkulare duhet të merret në konsiderim para fillimit të trajtimit me tofacitinib te pacientët me test negativ për TB Të cilët kanë histori për TB aktive ose latente dhe te të cilët nuk mund të konfirmohet kursi adekuat i terapisë, ose te ata me test negativ por të cilët kanë faktorë të rrezikut për infeksionin me TB
- Është i nevojshëm konsultimi me profesionistin mjekësor për trajtimin e TB për të ndihmuar në përcaktimin lidhur me fillimin e terapisë antituberkulare nëse kjo është e përshtatshme për individin në fjalë. Pacienti duhet të monitorohet nga afër për zhvillimin e shenjave dhe simptomave të TB, duke i përfshi edhe pacientët me teste negative për infeksionin latent të TB para fillimit të terapisë



Po    Jo

A e keni informuar pacientin për riaktivizimin viral i cili është vërejtur te pacientët të cilët kanë marrë tofacitinib?

**Vini re sa vijon:**

- Pacientët e trajtuar me tofacitinib me origjinë Japoneze ose Koreane, ose pacientët me RA për kohë të gjatë të cilët kanë marrë më parë trajtim me dy ose më tepër barna biologjike DMARD, ose pacientët me ALC më pak se  $1.0 \times 10^9$  qeliza/L, ose pacientët e trajtuar me 10 mg dy herë në ditë të cilët mund të kenë rritje të rrezikut për herpes zoster

Po    Jo

A është evaluuar pacienti në fazën e skriningut për hepatitin viral në harmoni me protokolet e publikuara?

**Vini re sa vijon:**

- Rëndësia e tofacitinibit në riaktivizimin e hepatitit kronik viral është i panjohur
- Skriningu për hepatit viral duhet të bëhet në harmoni me protokolin klinik para fillimit të terapisë me tofacitinib

## XELJANZ® ▼ (tofacitinib citrat)

### LISTA KONTROLLUESE PËR FILLIMIN E TRAJTIMIT PËR PERSHKRUESIN

(Për përdorim të fillimi i parë i pacientit në trajtim me barin XELJANZ)

Po    Jo

A ka ky pacient histori për diverticulitis?

**Vini re sa vijon:**

- Tofacitinibi duhet të përdoret me kujdes te pacientët të cilët mund të kenë rritje të rrezikut për perforacion gastrointestinal (p.sh., pacientët me histori për diverticulitis, pacientët që marrin në të njëjtën kohë kortikosteroide dhe/ose barna antiinflamatore josteroide (NSAID))

Po    Jo

A ka ky pacient malinjitet aktualisht apo histori për malinjitet?

**Vini re sa vijon:**

- Rreziqet dhe beneficionet e trajtimit duhet të merren në konsiderim para fillimit të trajtimit me tofacitinib te pacientët të cilët kanë malinjitete ose kanë histori për malinjitete (të tjera nga kanceri i lëkurës jo melanomë e trajtuar me sukses) ose lidhur me vazhdimin e trajtimit me tofacitinib te pacientët te të cilët zhvillohet malinjiteti

Po    Jo

A është bërë testimi për numrin e limfociteve, neutrofileve dhe hemoglobinës?

**Vini re sa vijon:**

- Fillimi i trajtimit nuk rekomandohet te pacientët me:
  - numrin e ulët absolut të limfociteve (ALC) ( $<0.75 \times 10^9$  qeliza/L)
  - numrin e ulët absolut të neutrofileve (ANC) ( $<1.0 \times 10^9$  qeliza/L)
  - niveli i ulët i hemoglobinës ( $<9$  g/dL)

Po    Jo

Pacienti a e ka të ngritur nivelin e alanin aminotransferazës (ALT) ose aspartat aminotransferazës (AST)?

**Vini re sa vijon:**

- Duhet të kushtohet kujdes me rastin e fillimit të trajtimit me tofacitinib te pacientët me ngritje të nivelit të ALT ose AST

Po    Jo

A janë kryer të gjitha imunizimet e pacientit deri më tani në harmoni me protokolin e imunizimit që është në fuqi?

**Vini re sa vijon:**

- Para fillimit të terapisë me tofacitinib rekomandohet që të gjithë pacientët të imunizohen në harmoni me protokolin e imunizimit që është në fuqi.  
Rekomandohet që vaksinat e gjalla të mos jepen në të njëjtën kohë me tofacitinib. Përcaktimi për aplikimin e vaksinave të gjalla para trajtimit, duhet të merret në konsiderim imunosuprimimi i mëhershëm te pacienti në fjalë



- Vaksinimi profilaktik për zoster duhet të merret në konsiderim në harmoni me protokolin e vaksinimit. Në veçanti kjo duhet të merret parasysh te pacientët me reumatoid artritis afatgjatë të cilët kanë marrë dy ose më tepër barna biologjike DMARD. Nëse jepet vakcina e gjallë zoster, kjo duhet të jepet vetëm te pacientët me histori të njohur për variçellë ose te ata që janë seropozitiv për virusin varicella zoster (VZV). Nëse historia për variçellë është e dyshimtë ose e pabesueshme, rekomandohet që të testohen antitrukat kundër VZV
- Vavaksinimi me vakcina të gjalla duhet të bëhet më së paku 2 javë, por preferohet 4 javë, para fillimit të trajtimit me tofacitinib në harmoni me protokollin e vaksinimit i cili është në fuqi pa marrë parasysh produktet mjekësore imunomodulatore si tofacitinibi

**Diskutimi me pacientin tuaj:**

**Po**    **Jo**

**A i keni diskutuar beneficionet dhe rreziqet e përgjithshme të tofacitinibit me pacientin tuaj?**

  

**A i keni dhënë pacientit kartelën alarmuese?**

  

**A e keni diskutuar përdorimin e kartelës alarmuese me pacientin tuaj?**

  





**XELJANZ® (tofacitinib citrate)**

## **LISTA KONTROLLUESE PËR TERAPINË MBAJTËSE PËR PËRSHKRUESIN**

(për përdorim gjatë vizitave përcjellëse për pacientët në trajtim me XELJANZ)

Pacienti:

Data: \_\_\_\_\_

**Ky produkt mjekësor është subjekt i monitorimit shtesë. Kjo do të mundësojë identifikimin e shpejtë të informatave të reja për sigurinë. Efektet e padëshiruara duhet të raportohen.**

### **Raportimi i efekteve të padëshiruara:**

Dyshimin për efekte të padëshiruara në këtë bar është e nevojshme që t'a lajmëroni në Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale (AKPM) me njërin nga mënyrat në vijim: me mbushjen e formularit për lajmërimin e efekteve të padëshiruara i cili është në dispozicion në internet webfaqen e AKPPM-së (<https://akppm.com/en>) duke dërgua me anë të postës elektronike te AKPPM-s: [info@akpm-rks.gov](mailto:info@akpm-rks.gov) dhe ne Adresen e AKPPM-s: Departamenti i Farmakovigjilencës, Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K) 10000 Prishtinë, Kosovës

Efektet e padëshiruara të barit mund t'i lajmëroni edhe te Bartësi i Autorizim Marketingut për barin Xeljanz. Format e raportimit dhe informatat mund ti gjeni edhe në [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) karta e verdhë ose kërkoni për MHRA karta e verdhë në Google Play ose Apple App Store. Efektet e padëshiruara gjithashtu mund të raportohen në Pfizer medical information në 01304 616161.

**Verzioni: PP-XEL-GBR-2042**

Data e aprovimit: Janar 2020

### **Hyrje**

#### **Rheumatoid Arthritis (RA)**

Bari XELJANZ® (tofacitinib citrat) është një inhibitor i Janus kinazës (JAK) i cili e ka një autorizim marketingu në EU (22 Mars 2017) për përdorim në kombinim me metotreksat (MTX) të rritur me forma mestare dhe të rënda të RA të cilët kanë dhënë një reagim joadekuat ose kanë qenë intolerant në një ose më tepër barna antireumatike që modifikojnë sëmundjen (DMARD). Tofacitinibi mund të jepet si monoterapi të rastet e intolerancës në MTX ose në rastet kur trajtimi me MTX është i papërshtatshëm. Dozimi i rekomanduar është 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë ose 11 mg si tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë, i cili nuk duhet të tejkalohet.

Pacientët e trajtuar me tofacitinib 5 mg film tableta të mbështjellura dy herë në ditë mund të kalojnë në tofacitinib 11 mg tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë, në ditën pas dozës së fundit të tofacitinibit 5 mg film tableta të mbështjellura.

Pacientët e trajtuar me tofacitinib 11 mg tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë mund të kalojnë në tofacitinib 5 mg film tableta të mbështjellura dy herë në ditë në ditën pas dozës së fundit të tofacitinibit 11 mg tableta me lirim të prolonguar.

#### **• Artriti Psoriatik (PsA)**

Tofacitinibi gjithashtu ka marrë një autorizim marketingu në EU për përdorim në kombinim me metotreksat MTX të pacientët e rritur me forma aktive të PsA të cilët kanë dhënë një reagim joadekuat ose kanë qenë intolerant në terapinë e mëparshme me DMARD. Dozimi i rekomanduar është 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë, i cili nuk duhet të tejkalohet.

#### **• Koliti Ulcerativ (UC)**

Tofacitinibi gjithashtu ka marrë një autorizim marketingu në EU për trajtimin e pacientëve të rritur me forma të UC mesatare dhe të rënda të cilët kanë dhënë një reagim joadekuat ose e kanë humbur reagimin ose kanë qenë intolerant në terapinë tjetër konvencionale biologjike.

#### **Trajtimi fillestar i UC (javët 0 deri në 8 javë, me mundësi të zgjerimit deri në 16 javë nëse kjo do të jetë e nevojshme)**

Dozimi i rekomanduar për UC është 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë nga goja si terapi fillestare për 8 javë. Për pacientët të cilët nuk arrijnë beneficion adekuat terapeutik për 8 javë, doza fillestare prej 10 mg film



tableta të mbështjellura e administruar dy herë në ditë mund të zgjatet edhe për 8 javë tjera (totali 16 javë), e pasuar me 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë si terapi mbajtëse. Tofacitinibi si terapi fillestare duhet të ndërprehet te cilido pacient i cili nuk do të ketë beneficion terapeutik për 16 javë.

### **Terapia mbajtëse për UC (periudha pas induksionit)**

Dozimi i rekomanduar për trajtimin e mbajtjes është tofacitinib 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë nga goja.

Film tabletat e mbështjellura 10 mg dy herë në ditë si dozë mbajtëse nuk rekomandohet te pacientët që kanë faktorët e rrezikut për tromboemboli venoze (VTE), me përjashtim nëse nuk ka trajtim tjetër alternativ të përshtatshëm.

Për pacientët me UC të cilët nuk e kanë rrezikun e rritur për VTE, tofacitinibi 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë oral mund të merret në konsiderim te pacientët që kanë përvojë me ulje të reagimit në tofacitinib 5 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë dhe kanë dështuar të reagojnë në opcionet e tjera alternative të trajtimit për kolitin ulcerativ si trajtimi me inhibitor të nekrozës së tumoreve (TNF inhibitorët). Tofacitinibi 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë si terapi mbajtëse duhet të përdoret sa më shkurt që është e mundshme. Duhet të përdoret doza më e ulët efektive e nevojshme për të dhënë reagimin.

Te pacientët që kanë reaguar në trajtimin me tofacitinib, kortikosteroidet mund të zvog[lohen dhe/ose të ndërprehen në harmoni me standardin e përkujdesjes.

### **Re-trajtimi te UC**

Nëse ndërprehet terapia, mund të merret në konsiderim ristartimi i trajtimit me tofacitinib. Nëse ka ndodhë humbja e reagimit, mund të merret në konsiderim rifillimi me tofacitinib 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë. Periudha e ndërprerjes së trajtimit në studimet klinike është zgjatur deri në 1 vit. Efikasiteti mund të rifitohet brenda 8 javëve me terapinë me 10 mg film tableta të mbështjellura i administruar dy herë në ditë.

VTE serioze duke e përfshi edhe embolinë pulmonare (PE), disa nga të cilat kanë qenë fatale, dhe tromboza e venave të thella (DVT) është vërejtur te pacientët të cilët kanë marrë tofacitinib. Rritja e faktorëve të rrezikut në varësi nga doza për VTE është vërejtur në studimet klinike me tofacitinib, krahasuar me TNF inhibitorë.

Gjendjet me infeksione serioze, herpes zoster, tuberkulozë (TB) dhe me infeksione tjera oportuniste, malinjitet, perforacione gastrointestinale, sëmundja intersticiale e mushkërive, dhe abnormalitetet laboratorike janë raportuar te pacientët e trajtuar me tofacitinib në studimet klinike.

Pacientët duhet të monitorohen për së afërmi për shenjat dhe simptomat, dhe abnormalitetet laboratorike, për identifikimin e hershëm të këtyre rreziqeve.

## **XELJANZ® ▼ (tofacitinib citrat)**

### **LISTA KONTROLLUESE PËR TERAPINË MBAJTËSE PËR PERSHKRUESIN**

(për përdorim gjatë vizitave përcjellëse për pacientët në trajtim me XELJANZ)

**Kjo listë kontrolluese për terapinë mbajtëse ka për qëllim që të ju përkujtojë për rreziqet në lidhje me përdorimin e tofacitinibit dhe për testimet e rekomanduara gjatë trajtimit me tofacitinib.**

**Gjatë trajtimit me tofacitinib, ju lutemi kontrollojeni në vizita si në vijim:**

**Po Jo**

**A është pacientja shtatzënë apo tenton të mbetet shtatzënë?**

**Vini re sa vijon**

- përdorimi i tofacitinibit gjatë shtatzënisë është i kundërlinduar
- femrat në fazën gjenerative duhet të përdorin kontracepcion efektiv gjatë trajtimit me tofacitinib dhe më së paku edhe 4 javë pas dozimit të fundit

**Po Jo**

**A është pacientja gjdhënëse apo tenton të bëhet gjdhënëse?**

**Vini re sa vijon**

- përdorimi i tofacitinibit gjatë gjdhënies është i kundërlinduar

**Po Jo**





## A ka pacienti ndonjë faktor të rrezikut për VTE?

 

### Vini re sa vijon

— Faktorët e rrezikut për VTE përfshijnë (por nuk janë të kufizuar vetëm në këta):

- VTE e mëparshme
- Pacientët që duhet të operohen
- Imobilizimi
- Infarkti i miokardit (përgjatë tre muajve të fundit)
- Insuficiencia e zemrës
- Përdorimi i kontraktivëve hormonal të kombinuar ose të terapisë hormonale zëvendësuese
- Çrregullimet e trashëguara të koagulimit
- Malinjitetet

— Faktorët shtesë të rrezikut për VTE të cilët duhet të merren në konsiderim janë:

- Moshë
- Obeziteti (indeksi i masës trupore (BMI)  $\geq 30$ )
- Diabeti
- Hipertensioni
- Pirja e duhanit
- Tofacitinibi duhet të përdoret me kujdes te pacientët me faktorë të njohur të rrezikut për VTE, pa marrë parasysh indikacionin dhe dozimin.
- Duhet që menjëherë të bëhet vlerësimi i shenjave dhe simptomave për VTE dhe të ndërprehet tofacitinibi te pacientët suspekt me VTE, pa marrë parasysh dozimin dhe indikacionin

**Për pacientët me UC të cilët e kanë humbur reagimin në tofacitinib 5 mg dy herë në ditë si terapi mbajtëse, duhet të Po Jo  
merret në konsiderim si në vijim**

• Pacientët me faktorë të rrezikut për VTE – nuk rekomandohet tofacitinib 10 mg dy herë në ditë për terapi mbajtëse, me përjashtim nëse nuk ka ndonjë alternativë tjetër të favorshme

• Pacientët pa faktorë të rrezikut për VTE – mund të merret në konsiderim tofacitinibi 10 mg dy herë në ditë te pacientët të cilët kanë dështuar të reagojnë në opsionet e tjera alternative si me TNF inhibitorë

Po Jo

## A kanë këta pacientë ndonjë shenjë ose simptomë të re të infeksioneve?

### Vini re sa vijon

• Pacientët duhet të evaluohen dhe të testohen për infeksionet latente ose aktive sipas protokollit gjatë administrimit të barit tofacitinib

 

- Nëse zhvillohet ndonjë infeksion gjatë trajtimit, ju lutemi që ti ndërmerrni veprimet e rekomanduara në vijim:
  - testimet e menjëhershme komplete diagnostike të cilat janë adekuate për pacientët me imunokomprometim
  - të fillohet me terapi të përshtatshme antimikrobike
  - monitorimi nga afër i pacientit

• Trajtimi me tofacitinib citrat duhet të ndërprehet nëse te pacienti zhvillohet ndonjë infeksion serioz, ndonjë infeksion oportun ose sepsë

Po Jo

**Për pacientët e moshës mbi 65 vjeç, a e keni marrë parasysh nëse ka trajtim tjetër të përshtatshëm alternativ?**

 

### Vini re sa vijon

• Për shkak të incidencës së lartë të infeksioneve te të moshuarit, për pacientët e moshës mbi 65 vjeç, tofacitinibi mund të merret në konsiderim vetëm në rastet kur nuk ka alternativë tjetër më të mirë

**XELJANZ® ▼ (tofacitinib citrat)**

**LISTA KONTROLLUESE PËR TERAPINË MBAJTËSE PËR PERSHKRUESIN**

(për përdorim gjatë vizitave përcjellëse për pacientët në trajtim me XELJANZ)



Gjatë trajtimit me tofacitinib, ju lutemi që gjatë vizitës të kontrolloni si në vijim:

Po Jo

A ka filluar te pacienti ndonjë shenjë e re ose simptomë abdominale?

Vini re sa vijon

- Pacientët që kanë shenja ose simptoma të reja abdominale duhet që menjëherë të evalujohen për identifikimin e hershëm të perforacioneve gastrointestinale

Po Jo

A ka filluar te pacienti ndonjë shenjë e re ose simptomë e përkeqësimit ose shenja dhe simptoma të sëmundjeve intersticiale mushkërore?

Vini re sa vijon

- Rekomandohet kujdes te pacientët me histori për sëmundje kronike të mushkërive sepse këta mund të jenë të predisponuar për infeksione. Gjendjet me sëmundjen intersticiale të mushkërive (disa nga të cilat kanë rrjedhë fatale) janë raportuar te pacientët e trajtuar me tofacitinib

Po Jo

A është monitoruar numri absolut i limfociteve (ALC)?

Vini re sa vijon

- Nëse numri i limfociteve është mes 0.5 dhe 0.75 x 10<sup>9</sup> qeliza/L (2 vlera njera pas tjetrës në këtë rang te testimi rutinor) dozimi i tofacitinibit duhet të zvog[lohet ose të ndërprehet derisa ALC të jetë më i lartë se 0.75 x 10<sup>9</sup> qeliza/L. Për pacientët të cilët marrin tofacitinib 5 mg dy herë në ditë ose 11 mg tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë, dozimi duhet të ndërprehet. Për pacientët me UC të cilët marrin tofacitinib 10 mg dy herë në ditë, dozimi duhet të zvog[lohet në tofacitinib 5 mg dy herë në ditë
- Nëse ALC është më e lartë se 0.75x 10<sup>9</sup> qeliza/L, të vazhdohet me tofacitinib si pas përshtatshmërisë klinike
- Nëse ALC është nën 0.5 x 10<sup>9</sup> qeliza/L (e konfirmuar me përsëritjen e testimit brenda 7 ditëve), të ndërprehet tofacitinibi
- Limfocitet duhet të maten në linjën bazike dhe më pastaj në çdo 3 muaj

Po Jo

A është monitoruar numri absolut i neutrofileve (ANC)?

Vini re sa vijon

- Nëse ANC është më e lartë se 1.0 x 10<sup>9</sup> qeliza/L, të mbahet dozimi
- Nëse ANC është 0.5–1.0 x 10<sup>9</sup> qeliza/L (2 vlera njera pas tjetrës në këtë rang te testimi rutinor), dozimi duhet të zvog[lohet ose të ndërprehet derisa ANC të jetë >1.0 x 10<sup>9</sup> qeliza/L. Për pacientët të cilët marrin tofacitinib 5 mg dy herë në ditë ose 11 mg tableta me lirim të prolonguar një herë në ditë, dozimi duhet të ndërprehet. Për pacientët me UC të cilët marrin tofacitinib 10 mg dy herë në ditë, dozimi duhet të zvog[lohet në tofacitinib 5 mg dy herë në ditë
- Nëse ANC është më e lartë se 1.0 x 10<sup>9</sup> cells/L, të vazhdohet trajtimi sipas përshtatshmërisë klinike
- Nëse ANC është nën 0.5 x 10<sup>9</sup> qeliza/L (e konfirmuar me përsëritjen e testimit brenda 7 ditëve), të ndërprehet tofacitinibi
- Neutrofilet duhet të maten në linjën bazike dhe më pastaj në çdo 4 deri në 8 javë të trajtimit, dhe më pastaj çdo 3 muaj

**XELJANZ<sup>®</sup>** ▼ (tofacitinib citrat)

**LISTA KONTROLLUESE PËR TERAPINË MBAJTËSE PËR PERSHKRUESIN**

(për përdorim gjatë vizitave përcjellëse për pacientët në trajtim me XELJANZ)

Gjatë trajtimit me tofacitinib, ju lutemi që gjatë vizitës të kontrolloni si në vijim:

Po Jo



**A është monitoruar niveli i hemoglobinës?**

**Vini re sa vijon**

- Nëse hemoglobina është më e ulët ose e barabart[ me 2 g/dL dhe rënia është më e lartë ose e barabart[ me 9.0 g/dL, të mbahet dozimi
- Nëse rënia është më e madhe se 2 g/dL ose më e vogël se 8.0 g/dL (e konfirmuar nga testimi i përsëritur), të ndërprehet administrimi i tofacitinibit derisa të normalizohen vlerat e hemoglobinës
- Hemoglobina duhet të monitorohet në linjën bazike dhe pas 4 deri në 8 javë të trajtimit dhe më pastaj në çdo 3 muaj

Po Jo

**A janë monitoruar parametrat e lipideve në mënyrë rutinore (p.sh. pas 8 javësh pas fillimit të terapisë me tofacitinib)?**

Po Jo

**A janë testuar enzimet e mëlçisë në mënyrë rutinore?**

**Vini re sa vijon**

- Monitorimi rutinor i testeve hepatike dhe hulumtimi i shkaktarëve të elevimit të enzimeve hepatike rekomandohet për identifikimin e shkaktarëve potencial të dëmtimeve hepatike të indukuara nga barnat
- Nëse dëmtimet hepatike janë suspekte, administrimi i tofacitinibit duhet të ndërprehet derisa të përjashtohet kjo diagnozë





## KARTELA ALARMUESE PËR PACIENT

### **XELJANZ®** **(tofacitinib citrat)**

▼ Ky produkt mjekësor është subjekt i monitorimit shtesë. Kjo do të mundësojë identifikimin e shpejtë të informatave të reja për sigurinë. Ju mund të ndihmoni me raportimin e efekteve të padëshiruara që mund ti keni. . Nëse do të keni ndonjë efekt të padëshiruar bisedoni me mjekun tuaj, farmacistin ose infermieren

#### **Raportimi i efekteve të padëshiruara:**

Dyshimin për efekte të padëshiruara në këtë bar është e nevojshme që t'a lajmëroni në Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale (AKPM) me njërin nga mënyrat në vijim: me mbushjen e formularit për lajmërimin e efekteve të padëshiruara i cili është në dispozicion në internet webfaqen e AKPPM-së (<https://akppm.com/en>) duke dërguar me anë të postës elektronike te AKPPM-s: [info@akppm-rks.gov](mailto:info@akppm-rks.gov) dhe ne Adresen e AKPPM-s: Departamenti i Farmakovigjilencës, :Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K) 10000 Prishtinë, Kosovës

[www.mhra.gov.uk/](http://www.mhra.gov.uk/) karta e verdhë ose kërkoni për MHRA karta e verdhë në Google Play ose Apple App Store. Efektet e padëshiruara gjithashtu mund të raportohet në Pfizer medical information në 01304 616161.



- Kjo kartelë përmban informata të rëndësishme lidhur me sigurinë për të cilat ju duhet të jeni i informuar para se të filloni ta merrni barin XELJANZ si dhe gjatë trajtimit me barin XELJANZ. Nëse nuk e kuptoni këtë informatë, ju lutemi drejtohuni te mjeku/farmacisti për sqarime shtesë
- Këtë kartelë duhet ta bartni me vete dhe që të ja tregoni cilitdo mjek ose farmacist i cili është i inkuadruar në shërimin tuaj
- Shikojeni udhëzimin e barit XELJANZ për më tepër informata. Ju duhet ta merrni barin XELJANZ duke i respektuar informatat nga fletudhëzimi i pacientit

**Informojeni mjekun tuaj ose farmacistin për të GJITHA barnat që jeni duke i marrë, duke i përfshi edhe barnat të cilat merren pa recetë të mjekut, vitaminat dhe barnat herbale.**

Disa barna nuk duhet të merren në të njëjtën kohë me barin XELJANZ sepse ato mund ta ndryshojnë nivelin e barit XELJANZ në trupin tuaj dhe mund të jetë e nevojshme përshtatja e dozimit. Ju duhet ta informoni mjekun tuaj nëse merrni barna të cilat përmbajnë substancat aktive në vijim:

- Antibiotikët si rifampicina, përdoret për trajtimin e infeksioneve bakteriale

- Flukonazoli dhe ketokonazoli të cilët përdoren për trajtimin e infeksioneve mikotike

Nuk rekomandohet marrja e barit Xeljanz në të njëjtën kohë me barna biologjike që e modifikojnë sëmundjen reumatike (DMARD) për rheumatoid arthritis ose artriti psoriatik, barnat biologjike për kolitin ulcerativ, ose barnat e tjera të caktuara të cilat e deprimojnë sistemin tuaj biologjik (p.sh. azatioprin, merkaptopurinë, takrolimus ose ciklosporinë). Marrja e barit XELJANZ me këto barna mund ta rritë rrezikun për imunosuprimim dhe infeksione.

XELJANZ mund ta rritë rrezikun për infeksione, e cila mund të bëhet serioze nëse nuk trajtohet. Ju mund të keni rrezik më të lartë për infeksione nëse jeni 65 vjeç e më tepër, nëse keni diabet, sëmundje kronike të mushkërive, ose nëse merrni kortikosteroide. Trajtimi me barin XELJANZ mund të ndërprehet nga ana e mjekut tuaj.

Trajtimi me barin XELJANZ mund ta rritë rrezikun për kancerin e lëkurës jo-melanomë.



## Gjatë trajtimit me barin XELJANZ

### Menjëherë drejtohuni te mjeku i juaj:

- Nëse do të keni shkurtim të përnjëhershëm të frymëmarrjes ose vështirësi me frymëmarrje, dhembje në kraharor ose në pjesën e sipërme të shpinës, enjtje e këmbëve dhe duarve, dhembje të këmbëve ose ndjeshmëri, ose skuqje ose ndryshim i ngjyrës së këmbëve dhe duarve derisa e merrni barin XELJANZ, sepse këto mund të jenë shenja të koagulimit në mushkëri ose vena. Nëse do të keni shenja dhe simptoma të infeksionit, si ethe, kollitje perzistente, humbje të peshës, ose lodhje të thjeksuar
- Nëse do të keni ndonjë simptomë të herpes zoster, si skuqje e lëkurës e përcjellur me dhembje ose fshikza
- Nëse keni qenë në kontakt të ngushtë me personin me tuberkulozë
- Nëse do të keni çfarëdo ndryshimi të ri në lëkurë ose çfarëdo ndryshimi në nevuset (lytha me ngjyrë) dhe pikat në lëkurë
- Nëse do të shfaqen simptomat të sëmundjes intersticiale të mushkërive si shkurtimi i frymëmarrjes
- Nëse do të keni shenja dhe simptoma të problemeve me stomak si dhembjet në lukth dhe në bark, prezencë të gjakut në feces ose ndryshime në frekuencën e jashtëqitjeve të përcjellura me ngritjen e temperaturës trupore
- Nëse do të keni zverdhjen e lëkurës, mundim dhe vjellje
- Nëse duhet të vaksinoheni. Nuk duhet të merrni ndonjë lloj të vaksinës gjatë terapisë me barin XELJANZ
- Nëse mbeteni shtatzënë ose nëse planifikoni të mbeteni shtatzënë. Bari XELJANZ nuk duhet të përdoret gjatë shtatzënisë. Femrat në periudhën riprodutive duhet të aplikojnë metoda adekuate të kontracëpcionit gjatë terapisë me barin XELJANZ më së paku edhe 4 javë pas marrjes së dozimit të fundit
- Gratë duhet ta ndërprejnë gjidhënien gjatë terapisë me barin XELJANZ

### Informata të tjera (ju lutemi ta plotësoni)

Emri i pacientit: \_\_\_\_\_

Emri i mjekut: \_\_\_\_\_

Numri i telefonit të mjekut: \_\_\_\_\_

Numri i faksit të mjekut: \_\_\_\_\_

Nëse e ndërpreni marrjen e barit XELJANZ, këtë kartelë duhet ta bartni me vete së paku edhe 2 muaj pas marrjes së dozës së fundit.



# XELJANZ<sup>®</sup> ▼

(tofacitinib citrate)

## PRESCRIBER BROCHURE

---

### A guide to dosing, administration, monitoring and risk management

This Prescriber Brochure intends to provide guidance on XELJANZ to the prescribing physicians with respect to therapeutic indications, dosing and administration including considerations for administration, instruction on monitoring laboratory parameters, precautions and warnings, patient counselling, reporting of adverse events, and a summary of the risk management plan.

The purpose of the Prescriber Brochure is to inform healthcare professionals as to how they can minimise the important risks associated with XELJANZ. It is a mandatory condition of the marketing authorisation.

Version: PP-XEL-GBR-2114 Date of approval: January 2020

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Adverse events should be reported. Reporting forms and information can be found at [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store. Adverse events should also be reported to Pfizer Medical Information on 01304 616161.

## Contents

Therapeutic indications	4
Posology and method of administration	5
<b>Considerations for administration</b>	<b>6</b>
Contraindications	6
Prior to administering XELJANZ	7
<b>Monitoring of laboratory parameters</b>	<b>8</b>
<b>Special warnings and precautions for use</b>	<b>9</b>
Combination with other therapies	9
Venous thromboembolism	9
Rheumatoid arthritis	10
Ulcerative colitis	10
Serious infections	11
Tuberculosis	12
Viral reactivation	12
Malignancies and lymphoproliferative disorder	12
Non-melanoma skin cancer	13
Interstitial lung disease	13
Gastrointestinal perforations	13
Vaccination	13
<b>Use in special populations</b>	<b>14</b>
Patients with renal impairment	14
Patients with hepatic impairment	14
Elderly patients	14
Paediatric patients	14
Pregnancy and lactation	14
Women of childbearing potential	14
<b>Patient counselling</b>	<b>15</b>
Reporting of adverse events	16
Risk management plan (RMP)	16
Risk communication	16
Prescriber website	17



## Therapeutic indications

### *Rheumatoid arthritis*

XELJANZ in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to, one or more disease-modifying antirheumatic drugs. XELJANZ can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate.

### *Psoriatic arthritis*

XELJANZ in combination with MTX is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in adult patients who have had an inadequate response or have been intolerant to a prior disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy.

### *Ulcerative colitis*

XELJANZ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.

## Posology and method of administration

### *RA*

The recommended posology for RA is 5 mg film-coated tablets, administered orally twice daily. This should not be exceeded.

### *Prolonged release formulation (RA)*

For RA, the recommended dosage of the 11 mg prolonged-release tablet is orally once daily, which should not be exceeded. Patients treated with XELJANZ 5 mg film-coated tablets orally twice daily may be switched to XELJANZ 11 mg prolonged-release tablets once daily on the day following the last dose of XELJANZ 5 mg film-coated tablets. XELJANZ 11 mg prolonged-release once daily has demonstrated pharmacokinetic equivalence to XELJANZ 5 mg film-coated tablets twice daily.

### *PsA*

The recommended posology for PsA is 5 mg film-coated tablets administered orally twice daily. This should not be exceeded.

### *UC*

#### Induction treatment for UC (weeks 0 through week 8, with extension to week 16 as necessary)

The recommended dose for UC is 10 mg film-coated tablets given orally twice daily for induction for 8 weeks. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit by week 8, the induction dose of 10 mg film-coated tablets twice daily can be extended for an additional 8 weeks (16 weeks total), followed by 5 mg film-coated tablets twice daily for maintenance. XELJANZ induction therapy should be discontinued in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit by week 16.

#### Maintenance treatment for UC (post induction period)

The recommended dose for maintenance treatment is tofacitinib 5 mg film-coated tablets given orally twice daily.

Tofacitinib 10 mg film-coated tablets twice daily for maintenance treatment is not recommended in patients with UC who have known venous thromboembolism (VTE) risk factors, unless there is no suitable alternative treatment available.

For patients with UC who are not at increased risk for VTE tofacitinib 10 mg film-coated tablets orally twice daily may be considered if the patient experiences a decrease in response on tofacitinib 5 mg film-coated tablets twice daily and failed to respond to alternative treatment options for ulcerative colitis such as tumour necrosis factor inhibitor (TNF inhibitor) treatment. Tofacitinib 10 mg film-coated tablets twice daily for maintenance treatment should be used for the shortest duration possible. The lowest effective dose needed to maintain response should be used.

In patients who have responded to treatment with XELJANZ, corticosteroids may be reduced and/or discontinued in accordance with standard of care.

### Retreatment in UC

If therapy is interrupted, restarting treatment with XELJANZ may be considered. If there has been a loss of response, reinduction with XELJANZ 10 mg film-coated tablets twice daily may be considered. The treatment interruption period in clinical studies extended up to 1 year. Efficacy may be regained by 8 weeks of 10 mg film-coated twice daily therapy.

XELJANZ treatment of RA, PsA and UC patients should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of these respective conditions.

XELJANZ should be avoided in combination with biologics and potent immunosuppressants because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection.

XELJANZ dose should be reduced by half in patients receiving potent inhibitors of cytochrome (CYP) P450 3A4 (e.g., ketoconazole) and in patients receiving one or more concomitant medicinal products that result in both moderate inhibition of CYP3A4 as well as potent inhibition of CYP2C19 (e.g., fluconazole) as follows:

- XELJANZ dose should be reduced to 5 mg once daily in patients receiving 5 mg twice daily
- XELJANZ dose should be reduced to 5 mg once daily in patients receiving 11 mg prolonged release once daily (indicated for RA only)
- XELJANZ dose should be reduced to 5 mg twice daily in patients with UC receiving 10 mg twice daily

## Considerations for administration

### Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in Summary of Product Characteristics (SmPC)
- Active tuberculosis (TB) or other severe infections such as sepsis or opportunistic infections
- Severe hepatic impairment
- Pregnancy and lactation

### Prior to administering XELJANZ

- Discuss the risks with patients using the **patient alert card** and **XELJANZ treatment initiation checklist** (see enclosed checklist for more details)
- Use with caution in patients with VTE risk factors
- Consider the risks and benefits of XELJANZ treatment carefully in patients who are at higher risk of developing serious infections including patients:
  - with recurrent infections
  - who have been exposed to TB
  - with a history of a serious or an opportunistic infection
  - who have resided or travelled in areas of endemic TB or endemic mycoses
  - who have underlying conditions that may predispose them to infections, such as diabetes mellitus
  - who are over 65 years of age
    - In patients over 65 years of age tofacitinib should only be considered if no suitable alternative treatment is available
- Evaluate and test the patient for latent or active TB infection. Patients with latent TB should be treated with standard antimycobacterial therapy before administering XELJANZ
- All patients should be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines. Viral reactivation and cases of herpes virus reactivation (e.g. herpes zoster) were observed in clinical studies with XELJANZ. The risk of herpes zoster appears to be higher in Japanese and Korean patients treated with XELJANZ
- Screening for viral hepatitis should be performed in accordance with clinical guidelines
- Consider the risks and benefits of XELJANZ treatment prior to initiating therapy in patients with current or a history of malignancy other than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing XELJANZ in patients who develop a malignancy
- Check patients' laboratory parameters including lymphocytes, neutrophils, haemoglobin, lipids and hepatic enzymes. Initiating treatment is not recommended in patients with:
  - Low lymphocyte count ( $<0.75 \times 10^9$  cells/L)
  - Low absolute neutrophil count ( $<1.0 \times 10^9$  cells/L)
  - Low haemoglobin ( $<9$  g/dL)

Patients treated with XELJANZ should be given a patient alert card. An adequate supply will be provided to prescribers for distribution to patients (through Pfizer UK). Additional copies can be downloaded via the prescriber website (see section Risk Communication for more details). Patients should be advised to keep this card with them for at least 2 months after taking the last dose of XELJANZ.

## Monitoring of laboratory parameters:

Laboratory parameters	Routine monitoring	Laboratory value	Recommended actions
Lymphocytes (ALC)	At baseline, then every 3 months	Greater than or equal to $0.75 \times 10^9$ cells/L	Dose should be maintained
		Between $0.50$ and $0.75 \times 10^9$ cells/L (confirmed by repeat testing)	Dosing should be reduced or interrupted until lymphocyte count is greater than $0.75 \times 10^9$ cells/L For patients receiving XELJANZ 5 mg twice daily or 11 mg prolonged release once daily, dosing should be interrupted. For patients with UC receiving XELJANZ 10 mg twice daily, dosing should be reduced to XELJANZ 5 mg twice daily When ALC is greater than 0.75, resume treatment as clinically appropriate
		Less than $0.50 \times 10^9$ cells/L (confirmed by repeat testing)	Dosing should be discontinued
Neutrophils (ANC)	At baseline, after 4 to 8 weeks of treatment, and then every 3 months	ANC greater than $1.0 \times 10^9$ cells/L	Dose should be maintained
		ANC $0.50$ – $1.0 \times 10^9$ cells/L	For persistent decreases in this range, reduce or interrupt dosing until ANC is greater than $1.0 \times 10^9$ cells/L For patients receiving XELJANZ 5 mg twice daily or 11 mg prolonged release once daily, dosing should be interrupted. For patients with UC receiving XELJANZ 10 mg twice daily, dosing should be reduced to XELJANZ 5 mg twice daily When ANC is greater than $1.0 \times 10^9$ cells/L resume treatment as clinically appropriate
		ANC less than $0.50 \times 10^9$ cells/L	Dosing should be discontinued
Haemoglobin	At baseline, after 4 to 8 weeks of treatment, and then every 3 months	Less than or equal to 2 g/dL decrease and greater than or equal to 9.0 g/dL	Dose should be maintained
		Greater than 2 g/dL decrease or less than 8.0 g/dL (confirmed by repeat testing)	Interrupt dosing until haemoglobin values have normalised
Lipids	After 8 weeks following initiation of therapy	NA	Managed according to clinical guidelines for the management of hyperlipidaemia
Liver enzymes	Routine monitoring	NA	Following initiation, routine monitoring of liver tests and prompt investigation of the causes of liver enzyme elevations is recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury

ALC, absolute lymphocyte count; ANC, absolute neutrophil count; NA, not applicable

## Special warnings and precautions for use

### Combination with other therapies

- XELJANZ has not been studied and its use should be avoided in patients in combination with biologics such as TNF antagonists, IL-1R antagonists, IL-6R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies, IL-17 antagonists, IL-12/IL-23 antagonists, anti-integrins, and selective co-stimulation modulators and potent immunosuppressants such as azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine and tacrolimus because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection
- There is a higher incidence of adverse events for the combination of XELJANZ plus MTX versus XELJANZ as monotherapy in RA clinical trials

### Venous thromboembolism (VTE)

- Serious VTE events including pulmonary embolism (PE), some of which were fatal, and deep vein thrombosis (DVT), have been observed in patients taking XELJANZ. VTE was observed at an increased and dose dependent incidence in patients treated with XELJANZ compared to TNF inhibitors. The majority of these events were serious and some cases of PE resulted in death. XELJANZ should be used with caution in patients with known risk factors for VTE, regardless of indication and dosage
- VTE risk factors include:
  - previous VTE
  - patients undergoing major surgery
  - immobilisation
  - myocardial infarction (within previous 3 months)
  - heart failure
  - use of combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy
  - inherited coagulation disorder
  - malignancy
- Additional VTE risk factors such as age, obesity (BMI  $\geq 30$ ), diabetes, hypertension, smoking status should also be considered. Patients should be re-evaluated periodically during tofacitinib treatment to assess for changes in VTE risk
- For further guidance on VTE risk factors, please visit the European Society of Cardiology guidelines for diagnosis and management of acute pulmonary embolism: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- XELJANZ 10 mg film-coated tablets twice daily for maintenance treatment is not recommended in patients with UC who have known VTE risk factors, unless there is no suitable alternative treatment available
- Patients should be advised on potential symptoms of VTE and to seek immediate medical attention if they experience these symptoms. Promptly evaluate patients with signs and symptoms of VTE and discontinue XELJANZ in patients with suspected VTE, regardless of dose or indication

## Special warnings and precautions for use (...cont.)

### Rheumatoid arthritis:

- In an interim analysis of a large, ongoing, randomised active-controlled post-authorisation safety surveillance study of rheumatoid arthritis patients who were 50 years of age and older and had at least one cardiovascular (CV) risk factor (Study ORAL Surveillance (A3921133)), VTE was observed at an increased and dose-dependent incidence in patients treated with tofacitinib compared to TNF inhibitors. The majority of these events were serious and some cases of PE resulted in death
- The incidence rates (95% CI) for PE for tofacitinib 10 mg twice daily, tofacitinib 5 mg twice daily, and TNF inhibitors were 0.54 (0.32–0.87), 0.27 (0.12–0.52), and 0.09 (0.02–0.26) patients with events per 100 patient-years respectively. Compared with TNF inhibitors, the hazard ratio (HR) for PE was 5.96 (1.75–20.33) and 2.99 (0.81–11.06) for tofacitinib 10 mg twice daily and tofacitinib 5 mg twice daily, respectively
- In a subgroup analysis in patients with VTE risk factors in the above-mentioned study, the risk for PE was further increased. Compared with TNF inhibitors, the HR for PE was 9.14 (2.11–39.56) for tofacitinib 10 mg twice daily and 3.92 (0.83–18.48) for tofacitinib 5 mg twice daily
- The incidence rates (95% CI) for DVT for tofacitinib 10 mg twice daily, 5 mg twice daily, and TNF inhibitors were 0.38 (0.20–0.67), 0.30 (0.14–0.55), and 0.18 (0.07–0.39) patients with events per 100 patient-years, respectively. Compared with TNF inhibitors, the HR for DVT with tofacitinib 10 mg twice daily was 2.13 (0.80–5.69), and for 5 mg twice daily the HR was 1.66 (0.60–4.57)

### Ulcerative colitis:

- In the UC ongoing extension trial, cases of PE and DVT have been observed in patients using tofacitinib 10 mg twice daily and with underlying VTE risk factor(s).

### Serious infections

- Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving tofacitinib
- The most common serious infections reported with XELJANZ were pneumonia, cellulitis, herpes zoster, urinary tract infection, diverticulitis and appendicitis. Among opportunistic infections, TB and other mycobacterial infections, cryptococcus, histoplasmosis, oesophageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus, BK virus infections and listeriosis were reported with XELJANZ. Some patients have presented with disseminated rather than localised disease, and patients were often taking concomitant immunomodulating agents such as MTX or corticosteroids, which in addition to rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis, may predispose them to infections. Other serious infections that were not reported in clinical studies may also occur (e.g. coccidioidomycosis). The risk of opportunistic infections is higher in Asian geographic regions
- Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with XELJANZ. Treatment must be interrupted if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with XELJANZ should undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient, appropriate antimicrobial therapy should be initiated, and the patient should be closely monitored
- Caution is recommended when XELJANZ treatment is used in the following patients:
  - Elderly and diabetic patients given there is a higher incidence of infections in general
  - Patients with a history of chronic lung disease as they may be more prone to infections
  - Patients with lymphopenia
- In patients over 65 years of age, XELJANZ should only be considered if no suitable alternative treatment is available due to the increased risk of serious infections observed in Study ORAL Surveillance

## Special warnings and precautions for use (...cont.)

### Tuberculosis

- The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating XELJANZ in patients:
  - who have been exposed to TB
  - who have resided or travelled in areas of endemic TB or endemic mycoses
- Patients should be evaluated and tested for latent or active infection prior to and per applicable guidelines during administration of XELJANZ

### Viral reactivation

- Viral reactivation and cases of herpes virus reactivation (e.g. herpes zoster) were observed in clinical studies with XELJANZ. In patients treated with XELJANZ, the incidence of herpes zoster appears to be increased in:
  - Japanese and Korean patients
  - Patients with an absolute lymphocyte count (ALC) less than  $1.0 \times 10^9$  cells/L
  - Patients with long standing RA who have previously received two or more biologic DMARDs
  - Patients with UC treated with 10 mg film-coated tablet twice daily

### Malignancies and lymphoproliferative disorder [excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)]

- The risks and benefits of XELJANZ treatment should be considered prior to initiating therapy in patients with current or a history of malignancy other than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing XELJANZ in patients who develop a malignancy. The possibility exists for XELJANZ to affect host defences against malignancies
- Lymphomas have been observed in patients treated with XELJANZ. Patients with RA, particularly those with highly active disease may be at a higher risk (up to several-fold) than the general population for the development of lymphoma. The role of XELJANZ in the development of lymphoma is uncertain
- Other malignancies were observed in clinical studies and the post-marketing setting, including, but not limited to, lung cancer, breast cancer, melanoma, prostate cancer and pancreatic cancer
- The effect of XELJANZ on the development and course of malignancies is not known

### Non-melanoma skin cancer

- NMSCs have been reported in patients treated with XELJANZ. The risk of NMSC may be higher in patients treated with XELJANZ 10 mg twice daily than in patients treated with 5 mg twice daily. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer

### Interstitial lung disease

- Events of interstitial lung disease (some of which had a fatal outcome) have been reported in patients treated with XELJANZ in RA clinical trials and in the post-marketing setting although the role of Janus kinase (JAK) inhibition in these events is not known. Asian RA patients are known to be at higher risk of interstitial lung disease, thus caution should be exercised in treating these patients

### Gastrointestinal perforations

- Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical trials although the role of Janus-kinase inhibition in these events is not known
- XELJANZ should be used with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation (e.g. patients with a history of diverticulitis and patients with concomitant use of corticosteroids and/or nonsteroidal anti-inflammatory medicinal products). Patients presenting with new onset abdominal signs and symptoms should be evaluated promptly for early identification of gastrointestinal perforation

### Vaccination

- Prior to initiating XELJANZ it is recommended that all patients be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines
- It is recommended that live vaccines not be given concurrently with XELJANZ. The decision to use live vaccines prior to XELJANZ treatment should take into account the pre-existing immunosuppression in a given patient
- Prophylactic zoster vaccination should be considered in accordance with vaccination guidelines. Particular consideration should be given to patients with longstanding rheumatoid arthritis who have received two or more prior biological DMARDs. If live zoster vaccine is administered; it should only be administered to patients with a known history of chickenpox or those that are seropositive for varicella zoster virus (VZV). If the history of chickenpox is considered doubtful or unreliable it is recommended to test for antibodies against VZV
- Vaccination with live vaccines should occur at least 2 weeks, but preferably 4 weeks prior to initiation of XELJANZ or in accordance with current vaccination guidelines regarding immunomodulatory medicinal products

## Use in special populations

### Patients with renal impairment

- No dose adjustment is required in patients with mild (creatinine clearance 50–80 mL/min) or moderate renal impairment (creatinine clearance 30–49 mL/min)
- Severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min): Dose should be reduced to 5 mg once daily when the indicated dose in the presence of normal renal function is 5 mg twice daily or 11 mg prolonged release once daily (indicated in RA). Dose should be reduced to 5 mg twice daily when the indicated dose in the presence of normal renal function is 10 mg twice daily in patients with UC. Patients with severe renal impairment should remain on a reduced dose even after haemodialysis

### Patients with hepatic impairment

- No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A)
- Moderate hepatic impairment (Child Pugh B): Dose should be reduced to 5 mg once daily when the indicated dose in the presence of normal hepatic function is 5 mg twice daily or 11 mg prolonged release once daily (indicated in RA). Dose should be reduced to 5 mg twice daily when the indicated dose in the presence of normal hepatic function is 10 mg twice daily in patients with UC
- XELJANZ should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C)

### Elderly patients

- No dose adjustment is required in patients aged 65 years and older. There are limited data in patients aged 75 years and older
- Consider the risks and benefits of XELJANZ treatment carefully in patients who are over 65 years of age. In patients over 65 years of age XELJANZ should only be considered if no suitable alternative treatment is available

### Paediatric patients

- The safety and efficacy of XELJANZ in children aged from 0 to less than 18 years of age have not yet been established. No data are available

### Pregnancy and lactation

- Use of XELJANZ during pregnancy is contraindicated
- Use of XELJANZ during breastfeeding is contraindicated

### Women of childbearing potential

- Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with XELJANZ and for at least 4 weeks after the last dose

FOR MORE DETAILS ON PRESCRIBING XELJANZ,  
PLEASE REFER TO THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.

## Patient counselling

**It is important for you to discuss the risks associated with use of XELJANZ with your patients, and in applicable instances, with their caregivers.**

A patient alert card has been developed to help patients understand the risks associated with XELJANZ, and remind them to seek immediate medical attention if they experience any listed signs and symptoms.

It is important for physicians to:

- provide the patient alert card to each patient who is prescribed with XELJANZ
- remind patients to use the patient alert card
- discuss the risks with each patient and ensure patient understanding of the treatment potential risks
- ensure patients carry the patient alert card with them, particularly when they visit doctors' office and/or the emergency room

You should remind patients to seek immediate medical attention if they experience any of the following signs and symptoms:

- Sudden shortness of breath or difficulty breathing, chest pain or pain in upper back, swelling of the leg or arm, leg pain or tenderness, or redness or discoloration in the leg or arm while taking XELJANZ, as these may be signs of a clot in the lungs or veins
- Experience possible symptoms of allergic reactions such as chest tightness, wheezing, severe dizziness or light-headedness, swelling of the lips, tongue or throat, itching or skin rash when taking XELJANZ, or soon after taking XELJANZ
- Develop symptoms of an infection, such as fever, persistent cough, weight loss or excessive tiredness
- Develop symptoms of herpes zoster, such as painful rash or blisters
- Have been in close contact with a person with TB
- Notice any new growth on the skin or any changes in existing moles or spots
- Develop symptoms of interstitial lung diseases, such as shortness of breath
- Develop abdominal signs and symptoms such as stomach pain, abdominal pain, blood in stool, or any change in bowel habits with fever
- Develop yellow skin, nausea or vomiting
- Are due to receive any vaccine. Patients should not receive certain types of vaccines while taking XELJANZ
- Become pregnant or plan on becoming pregnant

To order more copies of the patient alert card, please contact Pfizer medical information on 01304 616161 or copies are available on line at <http://www.medicines.org.uk/emc/>

## Patient counselling (...cont.)

### Reporting of adverse events

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard), or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store. Any suspected adverse reactions may also be reported to Pfizer medical information on 01304 616161.

When reporting adverse events please provide as much information as possible, including information about medical history, any concomitant medication, onset and treatment dates.

### Risk communication

In order to communicate certain risks about XELJANZ, Pfizer has worked with the EMA to develop a detailed communication plan to communicate the risks described in the summary of product characteristics, these include the following items:

- patient alert card
- prescriber brochure
- prescriber treatment initiation checklist
- prescriber treatment maintenance checklist

Two (2) treatment checklists: initiation checklist and maintenance checklists, are developed for you to use prior to and during XELJANZ treatment. They intend to remind you of the risks associated with the use of XELJANZ and the recommended tests before and during XELJANZ treatment.



## Prescriber website for XELJANZ ▼ (tofacitinib)

All the educational materials including the patient alert card and the treatment initiation and maintenance checklists are available at:  
<http://www.medicines.org.uk/emc/>.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

### Ongoing risk assessment

#### RA

In order to continue to characterise the risks relating to XELJANZ in the treatment of RA, Pfizer has committed to study risks within 4 established European RA registries including one in UK (i.e., BSRBR), one in Germany (i.e., RABBIT), one in Sweden (i.e., ARTIS), and one in Spain (i.e., BIOBADASER).

The purpose of the registry surveillance studies is to collect additional longitudinal safety data from the clinical practice setting regarding the use of XELJANZ in patients with rheumatoid arthritis.

Physicians from those countries can learn more about these registries via the following contact information:

- 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.es/default.aspx>

#### UC

In order to continue to characterize the risks relating to XELJANZ in treatment of UC, Pfizer has committed to participating in a prospective, non-interventional active surveillance study using 1 or more European UC registries, including one in Sweden (Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease [SWIBREG]). Another option being considered as part of this active surveillance study is United Registries for Clinical Assessment and Research (UR-CARE).

The purpose of this active study is to further understand and characterise the safety profile of tofacitinib within the clinical practice setting in patients with UC. This will include a sub-analysis of the safety profile in patients treated with XELJANZ 10 mg twice-daily maintenance therapy.

Please contact Pfizer Medical Information at 01304 616161 if you have any questions.

# XELJANZ® ▼ (tofacitinib citrate) PRESCRIBER TREATMENT INITIATION CHECKLIST

(for use when first starting patients on XELJANZ treatment)

Patient: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Adverse events should be reported. Reporting forms and information can be found at [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store. Adverse events should also be reported to Pfizer Medical Information on 01304 616161.

Version: PP-XEL-GBR-2041  
Date of approval: January 2020

## Introduction

### • Rheumatoid Arthritis (RA)

XELJANZ® (tofacitinib citrate) is an inhibitor of Janus kinases (JAKs) that was granted a marketing authorization in the EU (22 March 2017) for use in combination with methotrexate (MTX) in adult patients with moderate to severe active RA who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Tofacitinib can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate. The recommended posology is 5 mg film-coated tablets administered twice daily or 11 mg prolonged-release tablets administered once daily, which should not be exceeded.

### • Psoriatic Arthritis (PsA)

Tofacitinib has also received marketing authorization in the EU for use in combination with MTX in adult patients with active PsA who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior DMARD therapy. The recommended posology is 5 mg film-coated tablets administered twice daily, which should not be exceeded.

### • Ulcerative Colitis (UC)

Tofacitinib has also received marketing authorization in the EU for the treatment of adult patients with moderately to severely active UC who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.

#### Induction treatment for UC (weeks 0 through week 8, with extension to week 16 as necessary)

The recommended dose for UC is 10 mg film-coated tablets given orally twice daily for induction for 8 weeks. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit by week 8, the induction dose of 10 mg film-coated tablets twice daily can be extended for an additional 8 weeks (16 weeks total), followed by 5 mg film-coated tablets twice daily for maintenance. Tofacitinib induction therapy should be discontinued in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit by week 16.

#### Maintenance treatment for UC (post induction period)

The recommended dose for maintenance treatment is tofacitinib 5 mg film-coated tablets given orally twice daily.

The 10 mg film-coated tablets twice daily maintenance dose is not recommended in patients with known venous thromboembolism (VTE) risk factors, unless there is no suitable alternative treatment available.

For patients with UC who are not at increased risk for VTE, tofacitinib 10 mg film-coated tablets orally twice daily may be considered if the patient experiences a decrease in response on tofacitinib 5 mg film-coated tablets twice daily and failed to respond to alternative treatment options for ulcerative colitis such as tumour necrosis factor inhibitor (TNF inhibitor) treatment. Tofacitinib 10 mg film-coated tablets twice daily for maintenance treatment should be used for the shortest duration possible. The lowest effective dose needed to maintain response should be used.

In patients who have responded to treatment with tofacitinib, corticosteroids may be reduced and/or discontinued in accordance with standard of care.

#### Re-treatment in UC

If therapy is interrupted, restarting treatment with tofacitinib can be considered. If there has been a loss of response, reinduction with tofacitinib 10 mg film-coated tablets twice daily may be considered. The treatment interruption period in clinical studies extended up to 1 year. Efficacy may be regained by 8 weeks of 10 mg film-coated tablets twice daily therapy.

Treatment of RA, PsA, and UC patients with tofacitinib should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of these respective conditions.

Serious VTE events including pulmonary embolism (PE), some of which were fatal, and deep vein thrombosis (DVT) have been observed in patients taking tofacitinib. A dose-dependent increased risk for VTE was observed in clinical study with tofacitinib, compared to TNF inhibitors. Events of serious infections, herpes zoster, tuberculosis (TB) and other opportunistic infections, malignancy, gastrointestinal perforations, interstitial lung disease, and laboratory abnormalities have been reported in patients treated with tofacitinib in clinical studies.

Patients should be closely monitored for any signs and symptoms, and laboratory abnormalities, for early identification of these risks.

This treatment initiation checklist intends to remind you of the risks associated with the use of tofacitinib and the recommended tests before first administering tofacitinib.



**XELJANZ<sup>®</sup> ▼ (tofacitinib citrate)**  
**PRESCRIBER TREATMENT INITIATION CHECKLIST**  
 (for use when first starting patients on XELJANZ treatment)

Prior to administration of tofacitinib to patients, please check the following:

**Does this patient have any evidence of hepatic impairment (Child-Pugh A, B or C)?** Yes  No

Note the following:

- Severe hepatic impairment (Child-Pugh C): Tofacitinib should not be used
- Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B):
  - RA and PsA: Tofacitinib dose should be reduced to 5 mg once daily
  - UC: Dose should be reduced to 5 mg once daily when the indicated dose in the presence of normal hepatic function is 5 mg twice daily. Dose should be reduced to 5 mg twice daily when the indicated dose in the presence of normal hepatic function is 10 mg twice daily
- Mild hepatic impairment (Child-Pugh A): No dose adjustment is required

**Does this patient have any evidence of renal impairment (based on creatinine clearance)?** Yes  No

Note the following:

- Severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min):
  - RA and PsA: Tofacitinib dose should be reduced to 5 mg once daily
  - UC: Dose should be reduced to 5 mg once daily when the indicated dose in the presence of normal renal function is 5 mg twice daily. Dose should be reduced to 5 mg twice daily when the indicated dose in the presence of normal renal function is 10 mg twice daily. Patients with severe renal impairment should remain on a reduced dose even after haemodialysis
- Mild (creatinine clearance 50–80 mL/min) or moderate renal impairment (creatinine clearance 30–49 mL/min): No dose adjustment is required

**Is this patient currently pregnant or does this patient intend to become pregnant?** Yes  No

Have you informed female patients that:

- Use of tofacitinib during pregnancy is contraindicated?
- Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with tofacitinib and for at least 4 weeks after the last dose?

**Is this patient breastfeeding or does this patient intend to breastfeed?** Yes  No

Have you informed female patients that:

- Use of tofacitinib during breastfeeding is contraindicated

**Is this patient currently taking any biologics or any potent immunosuppressants?** Yes  No

Note the following:

- Tofacitinib should be avoided in combination with biologics such as TNF antagonists, interleukin (IL)-1R antagonists, IL-6R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies, IL-17 antagonists, IL-12/IL-23 antagonists, anti-integrins, selective co-stimulation modulators and potent immunosuppressants such as azathioprine, cyclosporine, 6-mercaptopurine, and tacrolimus because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection

**Does the patient have any risk factors for VTE?** Yes  No

Note the following:

VTE risk factors include (but are not limited to):

- Previous VTE
- Patients undergoing major surgery
- Immobilisation
- Myocardial infarction (within previous 3 months)
- Heart failure
- Use of combined hormonal contraceptives or hormonal replacement therapy
- Inherited coagulation disorder
- Malignancy

Additional VTE risk factors that should be considered include:

- Age
- Obesity (Body Mass Index [BMI] ≥30)
- Diabetes
- Hypertension
- Smoking status

Tofacitinib should be used with caution in patients with known risk factors for VTE, regardless of indication and dosage.

**XELJANZ®** ▼ (tofacitinib citrate)  
**PRESCRIBER TREATMENT INITIATION CHECKLIST**  
 (for use when first starting patients on XELJANZ treatment)

Yes    No

**Have you discussed with the patient how to recognise symptoms of VTE and to promptly seek medical attention if they experience these?**    

**Note the following:**

- The patient should be informed to seek medical attention if they develop sudden shortness of breath or difficulty breathing, chest pain or pain in upper back, swelling of the leg or arm, leg pain or tenderness, or redness or discoloration in the leg or arm while taking XELJANZ

Promptly evaluate patients with signs and symptoms of VTE and discontinue tofacitinib in patients with suspected VTE, regardless of dose or indication.

Yes    No

**Does this patient have any active infections including localised infections?**    

**Note the following:**

- Tofacitinib must not be initiated in patients with active TB, serious infections, such as sepsis, or opportunistic infections
- The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating tofacitinib in patients:
  - with recurrent infections
  - who have been exposed to TB
  - with a history of a serious or an opportunistic infection
  - who have resided or travelled in areas of endemic TB or endemic mycoses
  - who have underlying conditions that may predispose them to infection (e.g., history of chronic lung disease)
  - who are over 65 years of age

Yes    No

**For patients over 65 years of age, have you considered whether there are suitable alternative treatments?**    

**Note the following:**

- Due to the higher incidence of infection in elderly, for patients over 65 years of age, tofacitinib should only be considered if no suitable alternative treatment is available

Yes    No

**Has this patient been evaluated and tested for latent or active TB?**    

**Note the following:**

- Patients should be evaluated and tested for latent or active TB prior to and per applicable guidelines during administration of tofacitinib
- Patients with latent TB should be treated with standard antimycobacterial therapy before administering tofacitinib

N/A    Yes    No

**Has anti-TB therapy been considered, particularly if this patient has a history of latent or active TB?**        

**Note the following:**

- Anti-tuberculosis therapy should be considered prior to administration of tofacitinib in patients who test negative for TB but who have a history of latent or active TB and where an adequate course of treatment cannot be confirmed, or those who test negative but who have risk factors for TB infection
- Consultation with a healthcare professional with expertise in the treatment of TB is recommended to aid in the decision about whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient. Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of TB, including patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy

Yes    No

**Have you informed patients that viral reactivation has been observed in patients taking tofacitinib?**    

**Note the following:**

- Patients treated with tofacitinib who are Japanese or Korean, or patients with long standing RA who have previously received two or more biological DMARDs, or patients with an ALC less than  $1.0 \times 10^9$  cells/L, or patients treated with 10 mg twice daily may have an increased risk of herpes zoster

Yes    No

**Has this patient been evaluated and screened for viral hepatitis in accordance with published guidelines?**    

**Note the following:**

- The impact of tofacitinib on chronic viral hepatitis reactivation is unknown
- Screening for viral hepatitis should be performed in accordance with clinical guidelines before starting therapy with tofacitinib

**XELJANZ®** ▼ (tofacitinib citrate)  
**PRESCRIBER TREATMENT INITIATION CHECKLIST**  
 (for use when first starting patients on XELJANZ treatment)

**Does this patient have a history of diverticulitis?** Yes No

**Note the following:**

- Tofacitinib should be used with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis, patients with concomitant use of corticosteroids and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs))

**Does this patient have current or a history of malignancy?** Yes No

**Note the following:**

- The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating tofacitinib in patients with current or a history of malignancy (other than a successfully treated non-melanoma skin cancer) or when considering continuing tofacitinib in patients who develop a malignancy

**Have this patient's lymphocytes, neutrophils and haemoglobin been measured?** Yes No

**Note the following:**

- Initiating treatment is not recommended in patients with:
  - low absolute lymphocyte count (ALC) ( $<0.75 \times 10^9$  cells/L)
  - low absolute neutrophil count (ANC) ( $<1.0 \times 10^9$  cells/L)
  - low haemoglobin ( $<9$  g/dL)

**Does the patient have elevated alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST)?** Yes No

**Note the following:**

- Caution should be exercised when considering initiation of tofacitinib treatment in patients with elevated ALT or AST

**Have all the patient's immunisations been brought up to date in agreement with current immunisation guidelines?** Yes No

**Note the following:**

- Prior to initiating tofacitinib it is recommended that all patients be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines. It is recommended that live vaccines not be given concurrently with tofacitinib. The decision to use live vaccines prior to treatment should take into account the pre-existing immunosuppression in a given patient
- Prophylactic zoster vaccination should be considered in accordance with vaccination guidelines. Particular consideration should be given to patients with longstanding rheumatoid arthritis who have received two or more prior biological DMARDs. If live zoster vaccine is administered, it should only be administered to patients with a known history of chickenpox or those that are seropositive for varicella zoster virus (VZV). If the history of chickenpox is considered doubtful or unreliable it is recommended to test for antibodies against VZV
- Vaccination with live vaccines should occur at least 2 weeks, but preferably 4 weeks, prior to initiation of tofacitinib or in accordance with current vaccination guidelines regarding immunomodulatory medicinal products such as tofacitinib

**Discussion with your patients:**

**Have you discussed the overall benefits and risks of tofacitinib with your patient?** Yes No

**Have you given the patient alert card to your patient?** Yes No

**Have you discussed the use of the patient alert card with your patient?** Yes No

# XELJANZ® (tofacitinib citrate) PRESCRIBER TREATMENT MAINTENANCE CHECKLIST

(for use during follow-up visits for patients on XELJANZ treatment)

Patient: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Adverse events should be reported. Reporting forms and information can be found at [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store. Adverse events should also be reported to Pfizer Medical Information on 01304 616161.

Version: PP-XEL-GBR-2042  
Date of approval: January 2020

## Introduction

### Rheumatoid Arthritis (RA)

XELJANZ® (tofacitinib citrate) is an inhibitor of Janus kinases (JAKs) that was granted a marketing authorization in the EU (22 March 2017) for use in combination with methotrexate (MTX) in adult patients with moderate to severe active RA who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Tofacitinib can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate. The recommended posology is 5 mg film-coated tablets administered twice daily or 11 mg prolonged-release tablets, administered once daily, which should not be exceeded.

Patients treated with tofacitinib 5 mg film-coated tablets twice daily may be switched to tofacitinib 11 mg prolonged-release tablets once daily, on the day following the last dose of tofacitinib 5 mg film-coated tablets.

Patients treated with tofacitinib 11 mg prolonged-release tablets once daily may be switched to tofacitinib 5 mg film-coated tablets twice daily on the day following the last dose of tofacitinib 11 mg prolonged-release tablets.

### Psoriatic Arthritis (PsA)

Tofacitinib has also received marketing authorization in the EU for use in combination with MTX in adult patients with active PsA who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior DMARD therapy. The recommended posology is 5 mg film-coated tablets administered twice daily, which should not be exceeded.

### Ulcerative Colitis (UC)

Tofacitinib has also received marketing authorization in the EU for the treatment of adult patients with moderately to severely active UC who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.

#### Induction treatment for UC (weeks 0 through week 8, with extension to week 16 as necessary)

The recommended dose for UC is 10 mg film-coated tablets given orally twice daily for induction for 8 weeks. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit by week 8, the induction dose of 10 mg film-coated tablets twice daily can be extended for an additional 8 weeks (16 weeks total), followed by 5 mg film-coated tablets twice daily for maintenance. Tofacitinib induction therapy should be discontinued in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit by week 16.

#### Maintenance treatment for UC (post induction period)

The recommended dose for maintenance treatment is tofacitinib 5 mg film-coated tablets given orally twice daily.

Tofacitinib 10 mg film-coated tablets twice daily for maintenance treatment is not recommended in patients with UC who have known venous thromboembolism (VTE) risk factors, unless there is no suitable alternative treatment available.

For patients with UC who are not at increased risk for VTE tofacitinib 10 mg film-coated tablets orally twice daily may be considered if the patient experiences a decrease in response on tofacitinib 5 mg film-coated tablets twice daily and failed to respond to alternative treatment options for ulcerative colitis such as tumour necrosis factor inhibitor (TNF inhibitor) treatment. Tofacitinib 10 mg film-coated tablets twice daily for maintenance treatment should be used for the shortest duration possible. The lowest effective dose needed to maintain response should be used.

In patients who have responded to treatment with tofacitinib, corticosteroids may be reduced and/or discontinued in accordance with standard of care.

#### Re-treatment in UC

If therapy is interrupted, restarting treatment with tofacitinib can be considered. If there has been a loss of response, reinduction with tofacitinib 10 mg film-coated tablets twice daily may be considered. The treatment interruption period in clinical studies extended up to 1 year. Efficacy may be regained by 8 weeks of 10 mg film-coated tablets twice daily therapy.

Serious VTE events including pulmonary embolism (PE), some of which were fatal, and deep vein thrombosis (DVT) have been observed in patients taking tofacitinib. A dose dependent increased risk for VTE was observed in clinical study with tofacitinib, compared to TNF inhibitors.

Events of serious infections, herpes zoster, tuberculosis (TB) and other opportunistic infections, malignancy, gastrointestinal perforations, interstitial lung disease, and laboratory abnormalities have been reported in patients treated with tofacitinib in clinical studies.

Patients should be closely monitored for any signs and symptoms, and laboratory abnormalities for an early identification of these risks.

**XELJANZ®** ▼ (tofacitinib citrate)  
**PRESCRIBER TREATMENT MAINTENANCE CHECKLIST**  
 (for use during follow-up visits for patients on XELJANZ treatment)

This treatment maintenance checklist intends to remind you of the risks associated with use of tofacitinib and the recommended tests during tofacitinib treatment.

During the treatment of tofacitinib, please check the following at each office visit:

Is the patient currently pregnant or does this patient intend to become pregnant? Yes No

Note the following

- Use of tofacitinib during pregnancy is contraindicated
- Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with tofacitinib and for at least 4 weeks after the last dose

Yes No

Is the patient breastfeeding or does this patient intend to breast-feed?

Note the following

- Use of tofacitinib during breastfeeding is contraindicated

Yes No

Has the patient developed any risk factors for VTE?

Note the following

- VTE risk factors include (but are not limited to):
  - Previous VTE
  - Patients undergoing major surgery
  - Immobilisation
  - Myocardial infarction (within previous 3 months)
  - Heart failure
  - Use of combined hormonal contraceptives or hormonal replacement therapy
  - Inherited coagulation disorder
  - Malignancy
- Additional VTE risk factors that should be considered include:
  - Age
  - Obesity (BMI ≥ 30)
  - Diabetes
  - Hypertension
  - Smoking status
- Tofacitinib should be used with caution in patients with known risk factors for VTE, regardless of indication and dosage. Promptly evaluate patients with signs and symptoms of VTE and discontinue tofacitinib in patients with suspected VTE, regardless of dose or indication

Yes No

For patients with UC who have lost response to tofacitinib 5 mg twice daily maintenance, have you considered the following?

- Patients with VTE risk factors - tofacitinib 10 mg twice daily is not recommended for maintenance treatment, unless there is no suitable alternative treatment available
- Patients without VTE risk factors - tofacitinib 10 mg twice daily may be considered if patient has failed to respond to alternative treatment options such as TNF inhibitors

Yes No

Does this patient have any new onset signs or symptoms of infections?

Note the following

- Patients should be evaluated and tested for latent or active infection per applicable guidelines during administration of tofacitinib
- If a new infection develops during treatment, please take the following recommended actions:
  - prompt and complete diagnostic testing that is appropriate for an immunocompromised patient
  - appropriate antimicrobial therapy should be initiated
  - close monitoring of the patient
- Treatment with tofacitinib citrate should be interrupted if the patient develops a serious infection, an opportunistic infection or sepsis

Yes No

For patients over 65 years of age, have you considered whether there are suitable alternative treatments available?

Note the following

- Due to the higher incidence of infection in elderly, for patients over 65 years of age, tofacitinib should only be considered if no suitable alternative treatment is available

**XELJANZ<sup>®</sup>** ▼ (tofacitinib citrate)  
**PRESCRIBER TREATMENT MAINTENANCE CHECKLIST**  
(for use during follow-up visits for patients on XELJANZ treatment)

During the treatment of tofacitinib, please check the following at each office visit:

Does this patient have any new onset abdominal signs or symptoms? Yes No

**Note the following**

- Patients presenting with new onset abdominal signs and symptoms should be evaluated promptly for early identification of gastrointestinal perforation

Does this patient have any new onset or worsening of signs or symptoms of interstitial lung disease? Yes No

**Note the following**

- Caution is recommended in patients with a history of chronic lung disease as they may be more prone to infections. Events of interstitial lung disease (some of which had a fatal outcome) have been reported in patients treated with tofacitinib

Has the absolute lymphocyte count (ALC) been monitored? Yes No

**Note the following**

- If lymphocyte count is between  $0.5$  and  $0.75 \times 10^9$  cells/L (2 sequential values in this range on routine testing) tofacitinib dosing should be reduced or interrupted until ALC is greater than  $0.75 \times 10^9$  cells/L. For patients receiving tofacitinib 5 mg twice daily or 11 mg prolonged release tablets once daily, dosing should be interrupted. For patients with UC receiving tofacitinib 10 mg twice daily, dosing should be reduced to tofacitinib 5 mg twice daily
- When ALC is greater than  $0.75 \times 10^9$  cells/L, resume tofacitinib as clinically appropriate
- If ALC is below  $0.5 \times 10^9$  cells/L (confirmed by repeated testing within 7 days), discontinue tofacitinib
- Lymphocytes should be measured at baseline and every 3 months thereafter

Has the absolute neutrophil count (ANC) been monitored? Yes No

**Note the following**

- If the ANC is greater than  $1.0 \times 10^9$  cells/L, maintain dose
- If the ANC is  $0.5$ – $1.0 \times 10^9$  cells/L (2 sequential values in this range on routine testing), reduce or interrupt dosing until ANC is  $>1.0 \times 10^9$  cells/L. For patients receiving tofacitinib 5 mg twice daily or 11 mg prolonged-release tablets once daily, dosing should be interrupted. For patients with UC receiving tofacitinib 10 mg twice daily, dosing should be reduced to tofacitinib 5 mg twice daily
- When ANC is greater than  $1.0 \times 10^9$  cells/L, resume treatment as clinically appropriate
- If the ANC is below  $0.5 \times 10^9$  cells/L (confirmed by repeat testing within 7 days), discontinue treatment
- Neutrophils should be measured at baseline, then after 4 to 8 weeks of treatment, and then every 3 months thereafter

**XELJANZ®** ▼ (tofacitinib citrate)  
**PRESCRIBER TREATMENT MAINTENANCE CHECKLIST**  
(for use during follow-up visits for patients on XELJANZ treatment)

During the treatment of tofacitinib, please check the following at each office visit:

	Yes	No
<b>Has the haemoglobin level been monitored?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Note the following

- If less than or equal to 2 g/dL decrease and greater than or equal to 9.0 g/dL, maintain dose
- If greater than 2 g/dL decrease or less than 8.0 g/dL (confirmed by repeat testing), interrupt the administration of tofacitinib until haemoglobin values have normalised
- Haemoglobin should be monitored at baseline and after 4 to 8 weeks of treatment and every 3 months thereafter

	Yes	No
<b>Have lipid parameters been monitored routinely (i.e. after 8 weeks following initiation of tofacitinib therapy)?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Yes	No
<b>Has liver enzyme testing been routinely performed?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Note the following

- Routine monitoring of liver tests and prompt investigation of the causes of liver enzyme elevations is recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury
- If drug-induced injury is suspected, the administration of tofacitinib should be interrupted until this diagnosis has been excluded



# PATIENT ALERT CARD

## XELJANZ<sup>®</sup> ▼ (tofacitinib citrate)

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. Reporting forms and information can be found at [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store. Any suspected adverse reactions may also be reported to Pfizer medical information on 01304 616161.

PP-XEL-GBR-2043 | January 2020



- This card contains important safety information that you need to be aware of before you start taking XELJANZ and during your treatment with XELJANZ. If you do not understand this information, please ask your doctor/pharmacist to explain it to you
- Keep this card with you and show it to any doctor or pharmacist involved in your care
- See the XELJANZ patient information leaflet for more information. You should use XELJANZ following the information within the patient information leaflet

**Tell your doctor or your pharmacist about ALL the medicines you take**, including prescription and non-prescription medicines, vitamins and herbal supplements.

Some medicines should not be taken with XELJANZ as they could alter the level of XELJANZ in your body and your dose may require adjustment. You should tell your doctor if you are using medicines that contain the following active substances:

- antibiotics such as rifampicin, used to treat bacterial infections

- fluconazole and ketoconazole used to treat fungal infections

XELJANZ is not recommended for use with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis, biologics for ulcerative colitis, or with certain other medicines that depress your immune system (e.g., azathioprine, mercaptopurine, tacrolimus or ciclosporin). Taking XELJANZ with these medicines may increase your risk of immunosuppression and infection.

XELJANZ may increase your risk of getting infections, which can become serious if not treated. You may be at higher risk for infections if you are 65 years of age or older, have diabetes, chronic lung disease, or are taking corticosteroids. Your XELJANZ treatment may be stopped by your doctor.

Treatment with XELJANZ may increase your risk of non-melanoma skin cancer.

## During treatment with XELJANZ

---

Tell your doctor **immediately** if you:

- Develop sudden shortness of breath or difficulty breathing, chest pain or pain in upper back, swelling of the leg or arm, leg pain or tenderness, or redness or discoloration in the leg or arm while taking XELJANZ, as these may be signs of a clot in the lungs or veins

- 
- Develop symptoms of an infection, such as fever, persistent cough, weight loss, or excessive tiredness
  - Develop any symptoms of herpes zoster, such as painful skin rash or blisters
  - Have been in close contact with a person with tuberculosis

- 
- Notice any new growth on the skin or any changes in existing moles or spots
  - Develop symptoms of interstitial lung disease, such as shortness of breath
  - Develop abdominal signs and symptoms such as stomach pain, abdominal pain, blood in your stool, or any change in your bowel habits with fever

- 
- Develop yellow skin, nausea or vomiting
  - Are due to receive any vaccine. You should not receive certain types of vaccines while taking XELJANZ



- 
- Become pregnant or plan on becoming pregnant  
XELJANZ must not be used during pregnancy.  
Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with XELJANZ and for at least 4 weeks after the last dose
  - Women must not breast-feed while being treated with XELJANZ

## Other Information (please complete)

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Doctor's Name: \_\_\_\_\_

Doctor's Phone: \_\_\_\_\_

Doctor's Fax: \_\_\_\_\_

If you stop taking XELJANZ, keep this card with you for at least 2 months after taking the last dose of XELJANZ.

PP-XEL-GBR-2043 | January 2020



XELJANZ<sup>®</sup> ▼

(tofacitinib citrat)

## PROSPEKT ZA PREPISIVAČA

### Plan doziranja, primene, monitoriranja i upravljanje rizikom

Ovaj prospekt za prepisivača ima za cilj da daje uputstva za lek XELJANZ za lekare koji prepisuju lek na relaciji sa terapeutskim indikacijama, doziranjem i načinom primene uključujući i posebna upozorenja za primenu, onda uputstva za praćenje laboratorijskih parametara, savetovanje pacijenata, prijavljivanje neželjenih dejstava i zbirni plan za upravljanje rizika.

Cilj ovog prospekta za prepisivača je informiranje medicinskih radnika kako da minimiziraju važne rizike na relaciji sa lekom XELJANZ. Ovo je jedno mandatorno stanje za ovlašćenje marketinga.

▼ Ovaj medicinski proizvod je subjekat dodatnog praćenja. Ovo će omogućavati brzu identifikaciju novih informacija u vezi sigurnosti. Neželjena dejstva treba da se prijavljuju.

#### Prijavlivanje neželjenih dejstava:

Sumnje na neželjena dejstva ovog leka treba da se prijavljuju na Agenciju za Medicinske Proizvode i Medicinsku Opremu (AKPPM) na jedan od sledećih načina: popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenih dejstava koji je na raspolaganju na internet <https://akppm.com/en> i poslati elektronskompostom : [info@akkpm-rks.gov](mailto:info@akkpm-rks.gov), ili putem poste na adresu: Agencije za Medicinske Proizvode i Medicinsku Opremu, Odeljenje za Farmakovigilenciju AKPPM Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K) 10000 Priština, Kosovo

Neželjena dejstva možete prijaviti i kod nosioca Ovlašćenja za Marketing za lek Xeljanz. Oblik prijavljivanja i informacije se nalaze na [www.mhra.gov.uk/žuta](http://www.mhra.gov.uk/žuta) karta ili tražite za MHRA žutu kartu na Google Play App Store. Bilo kakav sumnjivi neželjeni efekat može da se prijavljuje i na Pfizer Medical Information na 0130461616.



## Sadržaj

Terapeutske indikacije	3
Doziranje i način primene	3
<b>Razmatranja u vezi primene</b>	<b>4</b>
Kontraindikacije	4
Pre primene leka XELJANZ	5
<b>Praćenje laboratorijskih parametara</b>	<b>6</b>
<b>Posebna upozorenja i oprezi prilikom primene</b>	<b>8</b>
Kombinacije sa ostalim lekovima	8
Venozna tromboembolija	8
Reumatoid artritis	9
Ulcerativni kolit	9
Ozbiljne infekcije	9
Tuberkuloza	10
Viralna reaktivizacija	10
Malignost i limfoproliferativne bolesti	11
Ne-melanomski kanceri kože	11
Plućne intersticijalne bolesti	11
Gastrointestinalne perforacije	11
Vakcinacija	12
<b>Primena kod posebnih populacija</b>	<b>12</b>
Pacijenti sa oštećenjima bubrežnih funkcija	12
Pacijenti sa oštećenjima hepatskih funkcija	12
Stari pacijenti	13
Pedijatrijski pacijenti	13
Trudnoća i dojenje	13
Žene u fazi reprodukcije	13
<b>Savetovanje pacijenata</b>	<b>13</b>
Prijavlivanje neželjenih dejstava	14
Plan upravljanja rizika (RMP)	14
Komuniciranje rizika	15
Stranica interneta za prepisivača	15



## Terapeutske indikacije

### *Reumatoid artritis*

Lek XELJANZ u kombinaciju sa metotreksatom (MTX) je indikovano za lečenje prosečnih do onih teških oblika aktivnog reumatoid artritisa (RA) kod odraslih pacijenata koji nisu reagirali na adekvatan način na jedan ili više antireumatskih lekova koji menjanju tok bolesti ili koji nisu tolerisali terapiju sa antireumatskim lekovima koji modificiraju bolest. Lek XELJANZ može da se primenjuje kao monoterapija kod slučajeva koji ne tolerišu terapiju sa metotreksatom kod slučajeva kada terapija sa metotreksatom nije prikladna.

### *Psorijatični artritis*

Lek XELJANZ u kombinaciju sa MTX je indikovano za lečenje aktivnog psorijatičnog artritisa (PsA) kod odraslih pacijenata koji nisu reagirali na adekvatan način ili koji nisu tolerisali terapiju sa antireumatskim lekovima koji modificiraju bolest (DMARD).

### *Ulcerativni kolitis*

Lek XELJANZ je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa aktivnim ulcerativnim kolitom prosečnog to teškog intenziteta (UC) koji nisu reagirali na adekvatan način ili koji su izgubili reagiranje, ili koji su bili intolerantni na terapiju sa biološkim lekovima

## Doziranje i način primene

### *RA*

Preporučena doza za RA je 5 mg dva puta dnevno kao obložene film tablete. Ova doza ne treba da se prekoračuje.

### *Formulacija sa prolongiranom oslobađanjem (RA)*

Za RA, preporučena doza je 11 mg tablete sa prolongiranom oslobađanjem oralnim putem jedan put dnevno, koja ne treba da se prekoračuje. Pacijenti lečeni sa lekom XELJANZ 5 mg obložene film tablete oralno dva puta dnevno može se preneti u XELJANZ 11 mg tablete sa prolongiranom oslobađanjem oralnim putem jedan put dnevno na dan posle poslednje doze leka XELJANZ 5 mg film obložene film tablete. Lek XELJANZ 11 mg tablete sa prolongiranom oslobađanjem oralnim putem jedan put dnevno je pokazao farmakokinetiku ekvivalencu sa lekom XELJANZ 5 mg obložene film tablete oralno dva puta dnevno.

### *PsA*

Preporučena doza za PsA je 5 mg dva puta dnevno kao obložene film tablete. Ova doza ne treba da se prekoračuje.

### *UC*

#### Početno lečenje (indukcija) za UC (nedelja 0 do 8 nedelje, sa nastavljajanjem do 16 nedelje ako je to potrebno)

Preporučena doza za UC je 10 mg dva puta dnevno obložene film tablete za početno lečenje od 8 nedelje. Za pacijente koji ne postignu dovoljnu terapeutsku beneficiju za 8 nedelje, inicijalna doza od 10 mg obložene film tablete dva puta dnevno može da se nastavlja još 8 nedelje (u totalu 16 nedelje), nastavljena sa obloženim film tabletama 5 mg dva puta dnevno kao terapija održavanja. Inicijalna terapija sa lekom XELJANZ treba da se prekine kod svakog pacijenta koji ne pokazuje terapeutsku beneficiju za 16 nedelje.

#### Lečenje održavanja za UC (posle inicijalnog perioda)



Preporučena doza za inicijalno lečenje je tofacitinib 5 mg obložene film tablete oralno dva puta dnevno.

Tofacitinib 10 mg obložene film tablete oralno dva puta dnevno za lečenje održavanja ne preporučuje se kod pacijenata sa UC koji znaju da imaju faktore rizika za venoznu tromboemboliju (VTE), izuzev ako nema alternative za neko drugo lečenje.

Za pacijente sa UC koji nemaju povećani rizik za VTE tofacitinib 10 mg obložene film tablete oralno dva puta dnevno može da se uzima u obzir ako pacijent ima iskustvo sa opadanjem odgovora na tofacitinib 5 mg obložene film tablete oralno dva puta dnevno i otkazao je da reagira na druge alternativne opcije za ulcerativni kolit kod lečenja sa inhibitorima nekrotizirajućeg faktora tumora (TNF inhibitori). Tofacitinib 10 mg obložene film tablete oralno dva puta dnevno za terapiju održavanja treba da se upotrebljava što je moguće kratko. Treba da se upotrebljava najmanja moguća efektivna doza koja je potrebna za održavanje odgovora.

Kod pacijenata koji su dali odgovor na lečenje sa lekom XELJANZ, kortikosteroidi mogu da se smanjuju i/ili s hodno sa standardom za negu.

### **Ponovno lečenje UC**

Ako se prekine terapija, može da se uzima u obzir ponovno lečenje sa lekom XELJANZ. Ako je izgubljeno lečenje, može da se uzima u obzir ponovni početak sa lekom XELJANZ 10 mg obložene film tablete dva puta dnevno. Period prekida lečenja kod kliničkih studija može da se nastavlja do jedne godine. Efikasnost može da se dobija ponovo za 8 nedelje sa terapijom od 10 mg obložene film tablete dva puta dnevno.

Lečenje sa lekom XELJANZ za RA, PsA i UC treba da se počinje i da se nastavlja pod prismotrom lekara specijalista sa iskustvom na dijagnosticiranje i lečenje odgovarajućih stanja.

Lek XELJANZ treba da se izbegava u kombinaciju sa biološki lekovima i sa snažnim imunosupresivima zbog mogućnosti povećanja imunosupresije i povećanja rizika za razvijanje infekcija.

Doza leka XELJANZ treba da se smanjuje na polovinu kod pacijenata koji su na terapiju sa snažnim inhibitorima citohroma (CYP) P450 3A4 (npr. ketokonazolom), i kod pacijenata koji u isto vreme uzimaju još jedan ili više lekova koji su prosečni inhibitori CYP3A4, odnosno snažni inhibitori CYP2C19 (npr. flukonazolom) kao što sledi:

- Doza leka XELJANZ treba da se smanjuje na 5 mg jedan put dnevno kod pacijenata koji uzimaju 5 mg dva puta dnevno
- Doza leka XELJANZ treba da se smanjuje na 5 mg jedan put dnevno kod pacijenata koji uzimaju 11 mg tablete sa prolongiranom oslobađanjem jedan put dnevno (indikovano samo za RA)
- Doza leka XELJANZ treba da se smanjuje na 5 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa UC koji uzimaju 10 mg dva puta dnevno.

### **Razmatranja u vezi sa primenom**

#### **Kontraindikacije**

- Alergija (hipersenzitivnost) na aktivnu supstancu ili na bilo koji od ostalih sastojaka ovog leka koji su spomenuti u Sažetak Karakteristike leka (SmPC)
- aktivna tuberkuloza (TB) ili sa ostalim teškim infekcijama kao što je sepsa ili oportunističke infekcije
- Teška oštećenja jetre
- U toku trudnoće i dojenja



### Pre primene leka XELJANZ

- Razgovarajte sa pacijentima u vezi opasnosti upotrebljavajući **Karticu upozorenja za pacijente i listu za Kontrolu pre početka terapije sa lekom Xeljanz namenjen prepisivaču** (vidi listu kontrole za više informacije).
- Da se upotrebljava sa povećanom pažnjom kod pacijenta sa faktorima rizika za VTE
- Razmatrajte pažljivo rizike i beneficiju terapije sa lekom XELJANZ kod pacijenata sa povećanim rizikom od razvijanja teških infekcija, uključujući pacijente:
  - Sa rekurentnim infekcijama (ponovljenim),
  - Koji su bili izloženi na tuberkulozu, ili na endemskim mikoza
  - Sa teškim oportunističkim infekcijama u njihovoj istoriji;
  - Koji imaju stanja koja su vezana sa predispozicijama za razvijanje infekcija, kao što je diabetes mellitus
  - Oni koji su stariji od 65 godina
- Kod pacijenata stariji više od 65 godina tofacitinib može da se uzima u obzir samo ako nema drugo prikladno alternativno lečenje
- Pacijenti treba da budu kontrolirani i istraživani za aktivnu ili latentnu infekciju tuberkuloze. Kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom treba da se primenjuje standardna antimikobakterijalna terapija pre početka primene leka XELJANZ
- Kod svih pacijenata treba da se uradi njihova imunizacija s hodno sa validnim programom imunizacije. Riaktivizacija virusa kod slučajeva i slučajevi riaktivizacije infekcije sa herpes viruzima (npr. herpes zoster) su zabeleženi u kliničkim studijama sa lekom XELJANZ. Rizik za pojavu infekcije sa virusom herpes zoster je povećan kod pacijenata sa poreklom iz Japana i Koreje koji su bili lečeni sa lekom XELJANZ
- Testiranje (skrining) za virus hepatita treba da se uradi s hodno sa kliničkim protokolima
- Potrebno je da se procenjuje rizik i beneficija pre početka terapije sa lekom XELJANZ kod pacijenata sa malignostima ili koji imaju istoriju za malignosti, izuzev uspešnom lečenje kancera kože ne-melanome - (engl. *Non-melanoma skin cancer* - NMSC) ili kada se razmatra nastavljjanje terapije sa lekom XELJANZ kod pacijenata koji razvijaju malignost.
- Potrebno je da se prate laboratorijski parametri, uključujući limfocite, hemoglobin, lipide i jetrene enzime. Ne preporučuje se početak terapije kod pacijenata sa:
  - Niskim brojem limfocita ( $<0.75 \times 10^9$  čelije/L)
  - Niskim brojem neutrofila ( $<1.0 \times 10^9$  čelije/L)
  - Niskom koncentracijom hemoglobina ( $<9$  g/dL)

**Pacijentima koji su na terapiju sa lekom XELJANZ treba da im se daje kartica sa upozorenjima za pacijente.** Lekarima koji prepisuju ovaj lek treba da im se osiguravaju dovoljne količine (preko Pfizer UK). Dodatne kopije modu da se preuzimaju preko web stranice za prepisivača (vidi sekciju Rizici komuniciranja za više informacije). **Pacijenti treba da budu savetovani da karticu nose uvek sa sobom za najmanje još dva meseca posle poslednje doze terapije sa lekom XELJANZ.**

## Pračenje laboratorijskih parametara:

Laboratorijski Parametri	Rutinsko pračenje	Laboratorijske vrednosti	Preporučena delovanja
		Veće ili jednake sa	
		0.75 x 10 <sup>9</sup> čelije/L	Doza treba da se održava
			Terapija treba da se smanjuje ili da se privremeno prekine do povećanja broja limfocita iznad 0.75 x 10 <sup>9</sup> čelija/L
			Za pacijente koji uzimaju XELJANZ 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg prolongirane tablete jedan put dnevno, doziranje treba da se prekine
Limfociti	Na početku terapije, onda na 3 meseca	Između 0.50 i 0.75 x 10 <sup>9</sup> čelije/ (utvrđeno sa ponevljeno m testiranjem)	Za pacijente sa UC koji uzimaju XELJANZ 10 mg dva puta dnevno, doziranje treba da se smanjuje na
(ALC)			XELJANZ 5 mg dva puta dnevno Kod slučajeva kada je ALC visoki od 0.75, Da se lečenje počinje prema kliničkoj slici
		Manje od 0.50 x 10 <sup>9</sup> čelije/L (utvrđeno sa ponevljeno m testiranjem)	Doziranje treba da se prekine
		ANC veća od 1.0 x 10 <sup>9</sup> čelija/L	Doziranje treba da se drži
	Na početku terapije		Za perzistentno opadanje u ovom nivou, doziranje treba da se smanjuje ili da se prekine dok ANC bude veći od 1.0 x 10 <sup>9</sup> čelija/L Za pacijente koji uzimaju XELJANZ 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg prolongirane tablete jedan put dnevno, doziranje treba da se prekine
Neutrofili		ANC 0.50–1.0 x 10 <sup>9</sup> čelija/L	





(ANC)

Za pacijente sa UC koji uzimaju XELJANZ 10 mg dva puta dnevno, doziranje treba da se smanjuje na XELJANZ 5 mg dva puta dnevno.

Ako je ANC veći od  $1.0 \times 10^9$  čelija/L  
Lečenje da se počinje prema kliničkoj slici

---

ANC manja od  
 $0.50 \times 10^9$   
čelija/L

Doziranje treba da se prekine

---

Na početku terapije, onda 4 do 8 nedelje posle početka lečenja, a onda na svaka 3 meseca, smanjenje manje ili jednako sa 2 g/dL ili veća ili jednaka sa 9.0 g/dL

Doziranje treba da se drži

---

Hemoglobin

Veća od 2 g/dL  
ulje ose mš pak  
se

Da se prekine doziranje dok se normaliziraju vrednosti hemoglobina

---

8.0 g/dL  
(utvrđeno sa  
ponovljenom  
testiranjem)

---

Lipidi

8 posle početka terapije  
8 posle početka terapije

NA

Da se radi s hodno sa kliničkim protokolima za terapiju za hiperlipidemiju

---

Jetreni enzimi

Rutinsko monitoriranje

Posle početka terapije, preporučuje se redovno praćenje testiranja hepatičkih funkcija i hitno istraživanje uzroka u slučaju povećanja vrednosti jetrenih enzima, na način da se identificiraju mogući

NA

---

ALC, apsolutni broj limfocita; ANC, apsolutni broj neutrofila; NA, nije primenljivo

### Posebna upozorenja i mere opreza prilikom primene leka

#### Kombinacije sa ostalim lekovima

- Primena leka XELJANZ nije istraživano i njegova primena treba da se izbegava kod pacijenata u kombinaciju sa biološkim lekovima kao što su antagonisti nekrotizirajućeg faktora tumora (TNF), antagonisti interleukina (IL)-1R, antagonisti IL-6R, monoklonalna antitela anti-CD20, antagonisti IL-17, IL-12/IL-23 antagonisti, anti-integrini, selektivni modulatori kostimulacije i snažni imunosupresivi kao što su azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin i takrolimus, zbog mogućnosti povećanja imunosupresije i povećanje rizika za razvijanje infekcija
- Incidencija neželjenih dejstava je bilo povećano kada se lek XELJANZ bio primenjen u kombinaciju sa metotreksatom u poređenju sa primenom leka XELJANZ kao monoterapija primenjena kod RA u kliničkim istraživanjima

---

#### Venozna tromboembolija (VTE)

Ozbiljna stanja sa VTE uključujući i pulmonarnu emboliju (PE), neke od koji su fatalne, i tromboza dubokih vena (DVT), uočene su kod pacijenata koji su uzimali lek XELJANZ. Uočeno je da VTE bio povećano u zavisnosti od doziranja kod pacijenata lečenim sa lekom XELJANZ upoređujući sa TNF inhibitorima. Većina uočenih stanja bile su ozbiljne i u nekim slučajevima sa PE rezultirao je smrtnim ishodom. Lek XELJANZ treba da se primenjuje sa oprezom kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za VTE, bez obzira na indikaciju i doziranje.

- Faktori rizika za VTE su:
  - Prethodni VTE
  - pacijenti na hiruršku operaciju
  - imobilizacija
  - infarkt miokarda (u toku poslednja 3 meseca)
  - srčana insuficijencija
  - primena hormanlnih kombiniranih kontraceptiva ili zamenjujuća hormonalna terapija
  - nasledni poremećaji koagulacije
  - malignosti
- Ostali faktori rizika za VTE su starost, gojaznost (BMI  $\geq 30$ ), dijabet, hipertenzija, pušenje. Pacijenti treba da se periodično procenjuju u toku lečenja sa tofacitinibom za procenu promena rizika za VTE
- Za ostale protokole faktore rizika za VTE, molimo vas da gledate protokole Evropske Asocijacije Kardiologije (engl. European Society of Cardiology) za dijagnozu i lečenje akutne pulmonarne embolije: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>



- Lek XELJANZ 10 mg obložene film-tablete dva puta dnevno za terapiju održavanja ne preporučuje se kod pacijenata sa UC koji imaju poznate faktore rizika za VTE, izuzev ako nema drugo alternativno lečenje
- Pacijenti treba da budu savetovani za potencijalne simptome za VTE i ako budu imali ove simptome treba da odmah traže medicinsku pomoć. Treba da hitno budu lečeni pacijenti koji imaju znakove i simptome VTE i da se prekine lečenje sa lekom XELJANZ kod pacijenata sumnjivi za VTE, bez obzira na doziranje ili indikaciju.

#### **Posebna upozorenja i mere opreza prilikom primene leka (...nastavak.)**

##### **Reumatoid artritis:**

- U privremenoj analizi jedne velike studije, koja je u toku, randomizirana sa aktivnom kontrolom, posle ovlašćenja, u vezi sigurnosti kod pacijenata sa reumatoid artritom sa pacijentima starosti 50 godina i više i koji imaju najmanje jedan faktor kardiovaskularnog rizika (CV) (Studija ORAL Surveillance (A3921133)), VTE je uočeno da je povećana sa incidencijom u zavisnosti od doziranja kod pacijenata lečenim sa tofacitinibom upoređujući sa TNF inhibitorima. Većina ovih stanja bili su ozbiljne i u nekim slučajevima PE je rezultirao smrtnim ishodom.
- Stepenn incidencije (95% CI) za PE sa tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno, odnosno tofacitinib 5 mg dva puta dnevno, i TNF inhibitori bilo je 0.54 (0.32–0.87), 0.27 (0.12–0.52), i 0.09 (0.02–0.26) pacijenata za 100 godine-pacijenat. Upoređujući sa TNF inhibitorima, stepenn rizika (HR) za PE bilo je 5.96 (1.75–20.33) i 2.99 (0.81–11.06) za tofacitinib 10 mg dva puta dnevno odnosno tofacitinib 5 mg dva puta dnevno.
- U analizu subgrupe sa pacijentima sa faktorima rizika za VTE u spomenutoj studiji, rizik za PE je imao jedno dodatno povećanje. Upoređujući sa TNF inhibitorima, HR za PE je bio 9.14 (2.11–39.56) za tofacitinib 10 mg dva puta dnevno i 3.92 (0.83–18.48) za tofacitinib 5 mg dva puta dnevno
- Stepenn incidencije (95% CI) za DVT sa tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno, i TNF inhibitorima je bio 0.38 (0.20–0.67), 0.30 (0.14–0.55), odnosno 0.18 (0.07–0.39) pacijenata sa stanjem za 100 godina-pacijenat. Upoređujući sa TNF inhibitorima, HR za DVT sa tofacitinibom 10 mg dva puta dnevno je bio 2.13 (0.80–5.69), i za 5 mg dva puta dnevno HR je bio 1.66 (0.60–4.57)

##### **Ulcerativni Kolut:**

- U proširenoj studiji sa UC koja je u toku, slučajevi sa PE i DVT su uočeni kod pacijenata koji su koristili tofacitinib 10 mg dva puta dnevno i vezi sa faktorima rizika za VTE.

---

##### **Ozbiljne infekcije**

- Ozbiljne bakterijske infekcije a ponekad i fatalne, mikobakterijske, invazivne mikotične, viralne, ili sa ostalim oportunističkim patogenima javljene su kod pacijenata koji su bili lečeni sa tofacitinibom
- Teške infekcije koje su javljene najčešće u toku primene leka XELJANZ bili su pneumonija, celulitis, herpes zoster, infekcije mokraćnog sistema, divertikulitis i apendicitis. Oportunističke infekcije javljene u toku primene leka XELJANZ bili su tuberkuloza i ostale mikobakterijske infekcije, kriptokoki, histoplazmoza, ezofagealna kandidijaza, multidermatomalni herpes zoster, citomegalovirus, infekcije sa



virusom BK i listerioza. Neki pacijenti su imali diseminiranu bolest a ne lokaliziranu, dok pacijenti sa reumatoid artritismom koji su obično u isto vreme sa terapijom sa imunomodulatorima kao metotreksat ili kortikosteroidi, što ih čini predisponirajućim za infekcije. Moguće je i pojava ostalih teških infekcija koje nisu javljene u toku kliničkih istraživanja (npr. kokcidioidomikoza). Rizik za oportunističke infekcije je veći u Azijskim geografskim regijama.

- Stanje pacijenata treba da bude praćeno pažljivo da se diktira pojava znakova i simptoma infekcije u toku terapije sa lekom XELJANZ, kao i posle završetka terapije. Lečenje treba da se prekine ako kod pacijenata dolazi do razvijanja teških infekcija, oportunističke infekcije ili sepse. Kod pacijenata kod kojih u toku terapije sa lekom XELJANZ se razvija nova infekcija treba da se odmah uradi kompletna dijagnoza za utvrđivanje statusa imunokompromitacije, da se počinje sa adekvatnom antimikrobijalnom terapijom i da se pažljivo prati.

Potreban je oprez prilikom primene leka XELJANZ kod sledećih pacijenata:

- Kod starih pacijenata sa dijabetesom, zbog opšteg povećanja frekvencije infekcija
  - Kod pacijenata sa istorijom hroničnih bolesti pluća, jer mogu da budu predisponirani za infekcije
  - Kod pacijenata sa limfopenijom
- Kod pacijenata starosti iznad 65 godina, lek XELJANZ može da se uzima u obzir samo ako nema druge alternative lečenja zbog povećanog rizika za ozbiljne infekcije koje su uočene kod studije ORAL Surveillance

### **Posebna upozorenja i mere opreza prilikom primene leka (...nastavak.)**

#### **Tuberkuloza**

- Pre primene leka XELJANZ, treba da se razmatra rizici i beneficija terapije kod pacijenata:
  - koji su bili izloženi na tuberkulozu
  - koji su boravili na endemične zone sa tuberkulozom, odnosno endemičnim zonama sa mikozama ili koji su putovali na tim zonama
- Pacijenti treba da budu kontrolirani i istraživani za latentne ili aktivne infekcije pre početka terapije sa lekom XELJANZ, kao i u toku lečenja s hodno sa uputstvima koje su na raspolaganju

---

#### **Viralna riaktivizacija**

- Viralna riaktivizacija i slučajevi riaktivizacije herpes virusa (npr. herpes zoster) su zabeleženi u kliničkim studijama sa lekom XELJANZ. Kod pacijenata koji su uzimali lek XELJANZ uočena je povećana incidencija viralnih infekcija herpes zoster kod:
    - Pacijenata sa poreklom od Japana i Koreje
    - Pacijenti kod kojih apsolutni broj limfocita (ALC) bio je niži od  $1.0 \times 10^9$  čelije/L
    - Pacijenti sa dugoročnim RA koji i ranije su uzimali dva i više bioloških lekova DMARD
    - Pacijenti sa UC lečeni sa 10 mg obložene film tablete dva puta dnevno
-

## **Malignost i limfoproliferativne bolesti (izuzev kancera kože – nemelanoma) (NMSC)**

- Potrebno je da se procenjuje rizik i beneficija pre početka terapije sa lekom XELJANZ kod pacijenata sa malignostima ili sa istorijom za malignosti, izuzev kod slučajeva uspešnog lečenja kancera kože nemelanome (NMSC) ili kod slučajeva razmatranja nastavka terapije sa lekom XELJANZ kod pacijenata kod kojih se razvija malignost. Postoji mogućnost da lek XELJANZ deluje na odbranu organizma od malignosti
- Kod pacijenata koji uzimaju lek XELJANZ su zabeleženi slučajevi sa limfomom. Kod pacijenata sa RA, posebno kod onih sa veoma aktivnim bolestima, može da bude povećana mogućnost za razvijanje limfome (čak i nekoliko puta veća) upoređujući sa opštom populacijom. Delovanje leka XELJANZ na razvijanje limfome nije potvrđeno sa sigurnošću.
- U kliničkim istraživanjima i posle odobrenja leka u javnost uočene su i ostale malignosti, uključujući (ali ne samo) karcinoma pluća, karcinoma dojke, melanoma, karcinoma prostate i karcinoma pankreasa
- Delovanje leka XELJANZ na razvijanje malignosti nije poznata.

## **Nemelanomski kancer kože**

- Kod pacijenata lečenim sa lekom XELJANZ javljeni su slučajevi sa NMSC. Rizik za NMSC može da bude povećan kod pacijenata lečenim sa XELJANZ 10 mg dva puta dnevno nego kod pacijenata lečenim sa 5 mg dva puta dnevno. Kod pacijenata sa povećanim rizikom za kancer kože preporučuje se povremena kontrola kože.

---

## **Plućna intersticijalna bolest**

- Slučajevi sa intersticijalnu bolest pluća (neke od kojih imaju fatlani ishod) su javljene kod pacijenata koji su bili lečeni sa lekom XELJANZ kod RA u klinički istraživanjima i posle puštanja leka na promet, ali uloga inhibicije Janus kinaze (JAK) u ovim slučajevima nije poznata. Poznato je da kod bolesnika sa RA sa azijatskom poreklom koji su bili izloženi visokom riziku za razvijanje plućne intersticijalne bolesti i treba posebni oprez prilikom lečenja ovih pacijenata.

---

## **Gastrointestinalne perforacije**

- Slučajevi gastrointestinalne perforacije javljene u toku kliničkih istraživanja, i ako uloga inhibicije Janus kinaze (JAK) u ovim slučajevima nije poznata.
- Lek XELJANZ treba da se upotrebljava pažljivo kod pacijenata kod kojih je povećan rizik od gastrointestinalne perforacije (npr. Pacijenti sa istorijom divertikulita, pacijenti koji u isto vreme uzimaju kortikosteroide i/ili nesteroidne antiinflamatorne lekove). Pacijenti sa znakovima koje su ispoljene kao nove i sa simptomima abdominalnih bolesti treba da se kontroliraju hitno sa ciljem da se određuje gastrointestinalna perforacija.



## Vakcinacija

- Pre početka terapije sa lekom XELJANZ preporučuje se imunizacija svih pacijenata s hodno sa programom imunizacije.
- Ne preporučuje se istovremena primena leka XELJANZ i vakcinacija koja sadrži aktivne viruse. Prilikom uzimanja odluke za vakcinaciju sa živim virusima pre početka lečenja sa lekom XELJANZ treba da se uzima u obzir stepen prethodne imunosupresije svakog pacijenata individualno.
- Profilaktička primena vakcije protiv virusa herpes zoster treba da se razmatra s hodno sa uputstvima koje su na raspolaganju. Posebni oprez treba da se posveti pacijentima koji pate dugoročno od reumatoid artritisa koji su ranije uzimali dva ili više bioloških lekova DMARD. Primena vakcine sa živim virusima treba da se ograničava ekskluzivno kod pacijenata za koje se zna da su imali varicelu ili kod onih koji su seropozitivni na virus varicela zoster (VZV). Ako je istorija sumnjiva za varicelu ili je nesigurna, preporučuje da se uradi određivanje antitela za virus varicela zoster
- Vakcinacija za živim virusima treba da se primenjuje najmanje dve nedelje, ali je poželjno 4 nedelje pre primene leka XELJANZ, ili s hodno sa uputstvima koje su na raspolaganju za imunizaciju prilikom istovremene primene imunomodulatora.

## Primena kod posebnih populacija

### Oštećenje bubrežnih funkcija

- Nije potrebno prilagođavne doze kod pacijenata sa blagim oštećenjima bubrežnih funkcija (klirens kreatinina 50–80 mL/min) ili prosečnim (klirens kreatinina 30–49 mL/min).
  - Doza leka XELJANZ treba da se smanjuje na 5 mg jedan put dnevno kod pacijenata sa teškim oštećenjima bubrežnih funkcija (klirens kreatinina < 30 mL/min) kod pacijenata sa indikacijama za primenu doze od 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg sa tabletama sa prolongiranom oslobađanjem (indikacija RA). Doza leka XELJANZ treba da se smanjuje na 5 mg dva puta dnevno ako je kod normalnih bubrežnih funkcija doza je bila 10 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa UC. Pacijenti sa teškom insuficijencijom bubrežnih funkcija treba da budu na malim dozama i posle dijalize.
- 

### Oštećenje jetrenih funkcija

- Nije potrebno prilagođavanje doziranja kod pacijenata sa blagim oštećenjima jetrenih funkcija (*Child Pugh A*).
  - Doza leka XELJANZ treba da se smanjuje na 5 mg jedan put dnevno kod pacijenata sa prosečnim oštećenjima jetrenih funkcija (*Child Pugh B*) koji su uzimali 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg sa tabletama sa prolongiranom oslobađanjem (indikacija RA). Doza treba da se smanjuje na 5 mg dva puta dnevno ako kod normalnih jetrenih funkcija doza je bila 10 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa UC
  - Lek XELJANZ ne treba da se primenjuje kod pacijenata sa teškim oštećenjima hepatskih funkcija (*Child Pugh C*).
-

### Stari pacijenti

- Nije potrebno prilagodavanje doze kod starih pacijenata starosti iznad 65 godina. Podaci su limitirani kod pacijenata starosti iznad 75 godina
- Treba da se uzima u obzir rizik i beneficija leka XELJANZ i lečenje treba da se uradi pažljivo kod pacijenata starosti iznad 65 godina. Kod pacijenata starosti iznad 65 godina lečenje sa lekom XELJANZ može da se uzima u obzir samo ako nema druge prikladne alternative.

---

### Pedijatrijski pacijenti

- Sigurnost i efikasnost leka XELJANZ kod dece starosti od 0 do 18 godina još nije stabilizirano. Nema podataka na dispoziciju

---

### Trudnoća i dojenje

- Primena leka XELJANZ u toku trudnoće je kontraindicirano
- Primena leka XELJANZ u toku dojenja je kontraindicirano

### Žene u fazi reprodukcije

- U toku perioda reprodukcije žene treba savetovati da primenjuju efikasne kontraceptivne metode u toku terapije sa lekom XELJANZ i još najmanje 4 nedelje posle poslednje doze

ZA VIŠE DETALJA U VEZI PREPISIVANJA LEKA XELJANZ  
MOLIMO VAS DA SE REFERIŠETE SmPC OVOG LEKA

### Savetovanje pacijenata

**Veoma je važno da razgovarate sa pacijentima ili sa njihovim starateljima (u slučaju kada je ovo moguće), u vezi sa rizicima primene leka XELJANZ.**

Kartica sa opomenama pacijenata sa ciljem da se pomaže pacijentima da se upoznaju rizici u vezi sa primenom leka XELJANZ, kao i da traže hitnu medicinsku pomoć ako se kod njih pojavljuje bilo koji znakovi ili simptomi koji slede.

Važno je za lekara:

- Da se osigurava kartica sa upozorenjima za pacijenta i da se daje svakom pacijentu koji treba da uzima lek XELJANZ
- Pacijent treba da se upozori da nosi karticu sa sobom
- Sa svakim pacijentom treba da razgovarate u vezi opasnosti i treba da se osiguravate da je pacijent razumeo moguće opasnosti



- Da se osiguravate da pacijent nosi karticu sa sobom, naročito prilikom kontrole kod lekara i/ili prilikom uzimanja hitne medicinske pomoći

Podsetite pacijenta da traži hitnu pomoć prilikom pojave nekog od dole navedenih znakova:

- Neočekivano skraćanje disanja sa teškoćama disanja, bolovi na grudima i na gornjem delu leđa, oticanje na ruke i noge, bolovi i uznemirenje na nogama, ili osip i promene boje na noge i ruke dok uzimate lek XELJANZ, jer ove mogu biti znakovi koagulacije krvi u plućima ili na venama
- Pojava mogućih simptoma alergijskih reakcija kao stezanje na grudima, zviždanje prilikom disanja, teška vrtoglavica ili konfuzija, oticanje usana, jezika ili grla, svrab ili osip kože u toku ili odmah posle uzimanja leka XELJANZ
- Razvijanje simptoma infekcije kao povišena telesna temperatura, perzistentni kašalj, gubitak telesne težine ili izraženi osećaj umora
- Razvijanje simptoma infekcije sa herpes zoster, kao osip kože praćeno sa bolovima i sa vezikulama
- Ako je pacijent bio u uski kontakt sa osobom sa tuberkulozom
- Ako pacijent bude imao neku promenu na kožu kao nove izrasline ili promene postojećih znakova
- Razvijanje simptoma intersticijalne bolesti pluća, kao teškoće sa disanjem
- Razvijanje abdominalnih znakova i simptoma kao što su bolovi na stomaku i trbuhu, prisustvo krvi u fecesu ili promena frekvencije defekacija praćene sa povećanjem telesne temperature
- Žuta koža, mučnina povraćanje
- Ako pacijent treba da uzima neku vakcinu, bilo koju u toku terapije sa lekom XELJANZ ne treba da se uzimaju neke vrste vakcine
- Ako pacijentkinja je trudna ili ako pokušava da postane trudna

Za poruku uzimanja više kartica sa upozorenjima za pacijenta, molimo vas da se obratite kompaniji

Pfizer na broj telefona 01304 616161 ose nš <http://www.medicines.org.uk/emc/>

## Savetovanje pacijenata (...nastavak)

### Prijavljivanje mogućih neželjenih dejstava

**Važno je prijavljivanje ispoljenih neželjenih dejstava ili suspektnih posle ovlašćenja medicinskog proizvoda. Ovo omogućava nastavljivanje monitoriranja ravnoteže beneficije/rizika za medicinskog proizvoda.**

Mole se medicinski radnici da bilo koja suspektna neželjena dejstva da prijavljuju preko šeme 'žute karte' na: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard), ili da tražite za MHRA Yellow Card na Google Play ili Apple App Store. Bilo koju neželjenu reakciju vi možete da prijavite u sektoru za medicinske informacije Pfizer na 01304 616161.

Sumnja na neželjena dejstva ovog leka je potrebno da prijavite na Agenciju za Lekove i Medicinsku Opremu Kosova (AKPM)

Prilikom prijavljivanja neželjenih dejstava molimo vas da dajete što je moguće više informacije, uključujući i one iz istorije bolesti, ostalih medikacija u isto vreme, datum početka lečenja.



## Komuniciranje rizika

Sa ciljem komuniciranja određenih rizika u vezi sa primenom leka XELJANZ, kompanija Pfizer u saradnji sa EMA je pripremio detaljni plan komuniciranja rizika koji su napisani u Sažetak Karakteristike Leka, koje obuhvataju sledeće:

- Karticu sa opomenama pacijenata
- Prospekt za prepisivača
- Listu kontrole pre početka terapije
- Listu kontrole za održavanje terapije

Za vas su pripremljene dve (2) kontrolne liste: ona početne terapije i ona terapije održavanja, koje su razvijene za vas i koriste se unapred i u toku terapije sa lekom XELJANZ. Njihov cilj je da vas podsete za rizike u vezi primene leka XELJANZ i testiranja koja treba da se urade pre i u toku terapije sa lekom XELJANZ.

**Verzija:** PP-XEL-GBR-2114 **Datum prihvatanja:** Januar 2020

**Web stranica za prepisivača leka XELJANZ ▼ (tofacitinib)**

**Svi edukativni materijali uključujući i karticu za pacijenta i listu kontrole za početak lečenja i terapiju održavanja na:**

**<http://www.medicines.org.uk/emc/>.**

▼ Ovaj medicinski proizvod je subjekat dodatnog praćenja. Ovo će omogućavati brzu identifikaciju novih informacija u vezi sigurnosti. Medicinski radnici mole se da prijavljuju suspektne neželjena dejstva.

### Procena rizika u toku za RA

Sa ciljem da se nastavlja sa karakteristikama rizika na relaciju sa lekom XELJANZ kod lečenja RA, Pfizer je uradio studije rizika sa 4 Evropske registracije za RA; jednu u UK (npr. BSRBR), jednu u Nemačku (npr. RABBIT), jednu u Švedsku (npr. ARTIS), jednu u Španiju (npr. BIOBADASER).

Cilj ovih registriranih studija monitoriranja je da se prikupljaju dodatne longitudinalne informacije za sigurnost od kliničke prakse u vezi sa primenom leka XELJANZ kod pacijenata sa reumatoid artrinom.

Lekari od ovih zemalja mogu da nauče više u vezi ovih registracija preko sledećih informativnih kontakata:

- BSRBR web stranica: <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>

### UC

Sa ciljem nastavljanja karakteriziranja opasnosti na relaciji sa lekom XELJANZ u lečenju UC, Pfizer je posvećen da učestvuje u studiju prospektivne registracije, aktivne ne-intervencijske upotrebljavajući jedan ili više UC Evropske registre, uključujući jedan u Švedsku (Swedish National Quality Registry for



Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG)). Jedna druga opcija je uzeta u obzir kao deo ove studije aktivnog monitoriranja u zajednički registar za kliničku procenu i istraživanje (UR-CARE).

Cilj ove aktivne studije su dodatni podaci i karakteristike profila sigurnosti za tofacitinib u kliničkoj praksi kod pacijenata sa UC. Ovo će obuhvatiti subanalizu profila sigurnosti kod pacijenata lečenih sa XELJANZ 10 mg dva puta dnevno kao terapija održavanja.

**Molimo vas kontaktirajte Pfizer Medical Information na 01304 616161 ako imate neko pitanje.**





XELJANZ®▼ (tofacitinib citrat)

## KONTROLNA LISTA ZA POČETAK LEČENJA ZA PREPISIVAČA

(za primenu kod prvog početka pacijenta u lečenju sa lekom XELJANZ)

Pacijenat: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

- ▼ *Ovaj medicinski proizvod je subjekat dodatnog praćenja. Ovo će omogućavati brzu identifikaciju novih informacija u vezi sigurnosti. Neželjena dejstva treba da se prijavljuju*

### **Prijavljivanje neželjenih dejstava:**

*Sumnje na neželjena dejstva ovog leka treba da se prijavljuju na Agenciju za Medicinske Proizvode i Medicinsku Opremu (AKPPM) na jedan od sledećih načina: popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenih dejstava koji je na raspolaganju na internet webstranica: <https://akppm.com/en> i poslati elektronskompostom : [info@akkpm-rks.gov](mailto:info@akkpm-rks.gov), ili putem poste na adresu: Agencije za Medicinske Proizvode i Medicinsku Opremu, Odeljenje za Farmakovigilenciju  
AKPPM Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K) 10000 Priština, Kosovo*

*Neželjena dejstva možete prijaviti i kod nosioca Ovlašćenja za Marketing za lek Xeljanz. Oblik prijavljivanja i informacije se nalaze na [www.mhra.gov.uk/žuta](http://www.mhra.gov.uk/žuta) karta ili tražite za MHRA žutu kartu na Google Play App Store. Bilo kakav sumnjivi neželjeni efekat može da se prijavljuje i na Pfizer Medical Information na 0130461616.*

Verzija: PP-XEL-GBR-2041

Datum odobrenja. Januar 2020

## Uvod

### • **Reumatoid Artritis (RA)**

*Lek XELJANZ® (tofacitinib citrat) je jedan inhibitor Janus kinaze (JAK) koji ima jednu ovlašćenje za marketing u EU (22 Mart 2017) za primenu u kombinaciju sa metotreksatom (MTX) kod odraslih sa prosečnim do onih teškim oblicima aktivnog reumatoid artritisa (RA) koji nisu reagirali na adekvatan način na jedan ili više antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti ili koji nisu tolerisali terapiju sa antireumatskim lekovima koji modifikuju bolest (DMARD). Tofacitinib može da se primenjuje kao monoterapija kod slučajeva koji ne tolerišu terapiju sa MTX ili kod slučajeva kada terapija sa MTX nije prikladna. Preporučena doza za RA je 5 mg obložene film tablete dva puta dnevno, ili 11 mg kao tablete sa prolongiranim oslobađanjem jedan put dnevno, koji ne treba da se prekoračuje.*

### • **Psorijatični artritis (PsA)**

*Tofacitinib takođe ima jedno ovlašćenje za marketing u EU za primenu u kombinaciju sa metotreksatom (MTX) kod odraslih sa aktivnim oblicima PsA koji nisu reagirali na adekvatan način ili koji nisu tolerisali prethodnu terapiju sa DMARD. Preporučena doza je 5 mg obložene film tablete dva puta dnevno, koja ne treba da se prekoračuje.*

### • **Ulcerativni kolit (UC)**

*Tofacitinib takođe ima jedno ovlašćenje za marketing u EU za primenu za lečenje odraslih pacijenata sa prosečnim i teški oblicima UC koji nisu reagirali na adekvatan način ili koji su izgubili dejstvo ili koji su bili intolerantni na konvencionalnu biološku terapiju. Početno lečenje UC (nedelje 0 do 8 nedelje, sa mogućnostima proširenja do 16 nedelja ako ovo bude potrebno)*

*Preporučeno doziranje za UC je 10 mg obložene film tablete dva puta dnevno oralno kao početna terapija za 8 nedelje. Za pacijente koji nisu postigli adekvatnu terapeutsku beneficiju za 8 nedelje, početna doza od 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno može da se produži za još 8 nedelje (u totalu 16 nedelje), koju sledi terapija sa 5 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno kao terapija održavanja. Tofacitinib kao početna terapija treba da se prekine kod bilo kojeg pacijenta koji neće imati terapeutsku beneficiju za 16 nedelje.*

### **Terapija održavanja za UC (period posle indukcije)**

*Preporučeno doziranje za terapiju održavanja je tofacitinib 5 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno oralno. Obložene film tablete 10 mg dva puta dnevno kao doza održavanja ne preporučuje se kod pacijenata koji imaju faktore rizika za venoznu tromboemboliju (VTE), izuzev ako nema druge prikladne alternative.*



Za pacijente sa UC koji nemaju povećani rizik za VTE, tofacitinib 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno oralno može da se uzima u obzir kod pacijenata koji imaju iskustvo sa sniženjem reagiranja na tofacitinib 5 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno i otkazali su da reagiraju na druge alternativne opcije lečenja za ulcerativni kolit kao lečenje sa inhibitorima nekroze tumora (TNF inhibitori). Tofacitinib 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno kao terapija održavanja treba da se upotrebljava što je moguće kratko. Treba da se upotrebljava najmanja efektivna doza da bi dao odgovor.

Kod pacijenata koji su reagirali na tofacitinib, kortikosteroidi mogu da se smanjuju i/ili da se prekinu s hodno sa standardom nege.

### **Ponovno lečenje kod UC**

Ako se prekine terapija, može da se uzima u obzir ponovni početak sa tofacitinibom. Ako se desilo gubitak reagiranja, može da se uzima u obzir ponovni početak sa tofacitinibom 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno. Period prekida lečenja u kliničkim studijama može da se produži do 1 godine. Efikasnost može da se dobija ponovo unutar 8 nedelje sa terapijom od 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno.

Lečenje pacijenata sa RA, PsA, i sa UC sa tofacitinibom treba da se počinje i da se monitorira od strane lekara specijalista sa iskustvom na dijagnosticiranje i lečenje ovih stanja.

Ozbiljna VTE uključujući i pulmonarnu emboliju (PE), neke od kojih su bili fatalne, i tromboza dubokih vena (DVT) je uočeno kod pacijenata koji su uzimali tofacitinib. Povećanje faktora rizika u zavisnosti od doze za VTE je uočeno u kliničkim studijama sa tofacitinibom, upoređujući sa TNF inhibitorima.

Stanja sa ozbiljnim infekcijama, herpes zoster, tuberkuloza (TB) i sa ostalim oportunističkim infekcijama, malignostima, gastrointestinalnim perforacijama, intersticijalnu bolest pluća, i laboratorijske abnormalnosti su javljene kod pacijenata lečenim sa tofacitinibom u kliničkim studijama.

Pacijenti treba da se monitoriraju iz bliza za znakove i simptome, i laboratorijske abnormalnosti, za ranu identifikaciju ovih opasnosti.

**Ova kontrolna lista za početno lečenje ima za cilj da vas podseti za opasnosti na relaciju sa primenom tofacitiniba i preporučena testiranja pre početka primene tofacitiniba.**

## **XELJANZ® ▼ (tofacitinib citrat) KONTROLNA LISTA ZA POČETAK LEČENJA ZA PREPISIVAČA**

(za primenu kod prvog početka pacijenta u lečenju sa lekom XELJANZ)

**Pre početka lečenja sa tofacitinibom kod pacijenata, molimo vas da kontrolišete sledeće:**

**Da li ovaj pacijent ima neku evidenciju za hepatičku insuficijenciju (Child-Pugh A, B ili C)?** Da  Ne

### **Zabeležite ove koje slede:**

- Teška hepatička insuficijenca (Child-Pugh C): Tofacitinib ne treba da se primenjuje
- Prosečna hepatička insuficijenca (Child-Pugh B):
  - RA i PsA: doza Tofacitiniba treba da se smanjuje na 5 mg jedan put dnevno
  - UC: doza Tofacitiniba treba da se smanjuje na 5 mg jedan put dnevno kod slučajeva kada kod normalnih hepatičkih funkcija doziranje je 5 mg dva puta dnevno. Ako u uslovima normalnih hepatičkih funkcija doziranje je bilo 10 mg dva puta dnevno, ona treba da se smanjuje na 5 mg dva puta dnevno
- Blaga hepatička insuficijenca (Child-Pugh A): Nije potrebno prilagođavanje doziranja

**Da li ovaj pacijent ima neku evidenciju za renalnu insuficijenciju (bazirajući se na klirens kreatinina)?** Da  Ne

### **Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Teška renalna insuficijenca (klirens kreatinina <30 mL/min):
  - RA i PsA: doza Tofacitiniba treba da se smanjuje na 5 mg jedan put dnevno
  - UC: doza Tofacitiniba treba da se smanjuje na 5 mg jedan put dnevno kod slučajeva kada kod normalni renalnih funkcija doziranje je bilo 5 mg dva puta dnevno. Ako u uslovima normalnih renalnih funkcija doziranje je bilo 10 mg dva puta dnevno, ona treba da se smanjuje na 5 mg dva puta dnevno. Pacijenti sa teškom renalnom insuficijencijom treba da ostanu na smanjenu dozu i posle dijalize



- Blaga insuficijenca (klirens kreatinina 50–80 mL/min) ili ona prosečna (klirens kreatinina 30–49 mL/min): Nije potrebno prilagođavanje doze

Da Ne

Da li je pacijentkinja trudna ili pokušava da postane trudna?

Da li ste informisali pacijentkinju ženu:

- Da primena tofacitiniba u toku trudnoće je kontraindicirano?
- Žene u generativnoj fazi treba da upotrebljavaju efektivnu kontracepciju u toku lečenja sa tofacitinibom i najmanje još 4 nedelje posle poslednjeg doziranja?

Da Ne

Da li je pacijentkinja dojila ili pokušava da bude dojila?

Da li ste informisali pacijentkinju ženu:

- Da primena tofacitiniba u toku dojenja je kontraindicirano

Da Ne

Da li pacijent uzima neki imunosupresivni potentni biološki lek?

Obratite pažnju na onu koja sledi:

- Tofacitinib treba da se izbegava u kombinaciju sa biološkim preparatima kao TNF antagonisti, antagonisti interleukina (IL)-1R, antagonisti IL-6R, monoklonalna antitela anti-CD20, antagonisti IL-17, antiintegrini IL-12/IL-23, selektivni ko-stimulirajući modulatori i potentni imunosupresivi kao azatioprin, ciklosporin, 6-merkaptopurin, i takrolimus zbog mogućnosti povećanja imunosupresije i povećanog rizika za infekcije

Da Ne

Da li ima pacijent neki faktor rizika za VTE?

Obratite pažnju na onu koja sledi:

Faktori rizika za VTE obuhvata (ali nisu ograničeni samo na ovim):

- Prethodni VTE
- Pacijenti koji treba da se operišu
- Imobilizacija
- Infarkt miokarda (u toku poslednja tri meseca)
- Srčana insuficijenca
- Primena kombiniranih hormonalnih kontraceptiva ili hormonalnu terapiju zamene
- Nasledni poremećaji koagulacije
- Malignosti

Dodatni faktori rizika za VTE koji treba da se uzimaju u obzir su:

- Starost
- Gojaznost (indeks telesne težine (BMI)  $\geq 30$ )
- Dijabet
- Hipertenzija
- Pušenje

Tofacitinib treba da se upotrebljava pažljivo kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za VTE, bez obzira na indikaciju i doziranje.

PP-XEL-GBR-2041 | Januar 2020

**XELJANZ®** ▼ (tofacitinib citrat)

**KONTROLNA LISTA ZA POČETAK LEČENJA ZA PREPISIVAČA**

(za primenu kod prvog početka pacijenta u lečenju sa lekom XELJANZ)

Da Ne

Da li ste razgovarali sa pacijentom u vezi upoznavanja simptome VTE i da u slučaju da imaju te simptome odmah treba da traže medicinsku pomoć?

Obratite pažnju na onu koja sledi:

- Pacijenti treba da budu informisani da traže medicinsku pomoć ako budu imali skraćeno disanje ili teškoće sa disanjem, bolove na grudima i na gornjem delu leđa, oticanje na ruke i noge, bolove na noge i uznemirenje, ili osip i poremećaje boje na nogama i rukama dok uzimaju lek XELJANZ

Treba da se odmah procenjuju znakovi i simptomi za VTE i da se prekine tofacitinib kod suspektih pacijenata za VTE, bez obzira na indikaciju i na doziranje.

Da Ne

**Da li ima pacijent neku aktivnu infekciju uključujući i lokalizirane infekcije?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Tofacitinib ne treba da se počinje kod pacijenata sa aktivnom TB, sa ozbiljnim infekcijama, kao sepsa, ili oportune infekcije
- Pre nego što počnete terapiju sa tofacitinibom treba da se uzimaju u obzir rizici i beneficija lečenje pacijenata:
  - sa rekurentnim infekcijama
  - kod onih koji su bili izloženi na TB
  - kod onih sa ozbiljnim infekcijama ili sa oportunističkim infekcijama
  - kod onih koji su boravili ili koji su putovali na endemskim zemljama sa TB ili endemskim zemljama sa mikozama
  - koji imaju stanja koje mogu biti vezane sa predispozicijama za infekcije (npr. istoriju za hronične bolesti pluća)
  - koji su stariji više od 65 godina

Da Ne

**Za stare pacijente više od 65 godina, da li ste uzimali u obzir ako postoji neko drugo alternativno prikladno lečenje?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- zbog visoke incidencije za infekcije kod starih pacijenata, za pacijente starijih više od 65 godina, tofacitinib može da se uzima u obzir samo kod slučajeva kada nema druge bolje alternative

Da Ne

**Da li je pacijent procenjen ili testiran za aktivni ili latentni TB?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Pacijenti treba da se procenjuju i da se testiraju za aktivni ili latentni TB prema postojećim protokolima pre početka terapije kao i u toku lečenja sa lekom tofacitinib
- Pre primene leka tofacitinib, pacijenti sa latentnim TB treba da se leče sa standardnom antimikobakterijalnom terapijom

N/A Da Ne

**Da li je uzeto u obzir terapija anti TB, posebno ako pacijent ima istoriju za aktivni ili latentni TB?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Antituberkularna terapija treba da se uzima u obzir pre početka lečenja sa tofacitinibom kod pacijenata sa negativnim testom za TB koji imaju istoriju za aktivni ili latentni TB i kod kojih ne može da se ustanovi adekvatan kurs terapije, ili kod onih sa negativnim testom ali koji imaju faktore rizika za infekciju sa TB
- Potrebna je konsultacija sa medicinskim profesionalcima za lečenje TB da bi pomogli u vezi sa početkom antituberkularne terapije ako je ovo prikladno za tu osobu. Pacijenti treba da se monitoriraju iz bliza za razvijanje znakova i simptoma TB, uključujući i pacijente sa negativnim testom za latentnu infekciju TB pre početka terapije

Da Ne

**Da li ste informirali pacijent za viralnu riaktivizaciju koja je uočena kod pacijenata koji su uzimali tofacitinib?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Pacijenti koji su bili lečeni sa tofacitinibom sa Japanskim ili Koreanskim poreklom, ili pacijenti sa RA za dugoročno vreme koji su prethodno uzimali lečenje sa dva ili više bioloških lekova DMARD, ili pacijenti sa ALC sa manje od  $1.0 \times 10^9$  čelija/L, ili pacijenti lečeni sa 10 mg dva puta dnevno koji mogu imati povećanje rizika za herpes zoster

Da Ne

**Da li je procenjen pacijent u fazi skrininga za viralni hepatitis s hodno sa publiciranim protokolima?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Uloga tofacitiniba u riaktivizaciju hroničnog viralnog hepatita je nepoznat
- Skrining za viralni hepatitis treba da se uradi s hodno sa kliničkim protokolima pre početka terapije sa tofacitinibom

# KONTROLNA LISTA ZA POČETAK LEČENJA ZA PREPISIVAČA

(za primenu kod prvog početka pacijenta u lečenju sa lekom XELJANZ)

Da    Ne

**Da li ovaj pacijent ima istoriju za diverticulitis?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Tofacitinib treba da se upotrebljava pažljivo kod pacijenata koji imaju povećani rizik za gastrointestinalnu perforaciju (npr. pacijenti sa istorijom za diverticulitis, pacijenti koji uzimaju u isto vreme kortikosteroide i/ili nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAID))

Da    Ne

**Da li ovaj pacijent ima ili ima istoriju za malignosti?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Rizike i koristi od lečenja treba razmotriti pre započinjanja primene tofacitiniba kod pacijenata sa trenutnom ili istorijom malignosti (osim uspešno lečenog nemelanomskog karcinoma kože) ili kada se razmatra nastavak primene tofacitiniba kod pacijenata koji razvijaju malignu bolest

Da    Ne

**Da li je urađeno testiranje za broj limfocita, neutrofila i hemoglobina?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Početak lečenja se ne preporučuje kod pacijenata sa:
  - absolutno niskim brojem limfocita (ALC) ( $<0.75 \times 10^9$  čelije/L)
  - absolutno niskim brojem neutrofila (ANC) ( $<1.0 \times 10^9$  čelije/L)
  - niski nivo hemoglobina ( $<9$  g/dL)

Da    Ne

**Da li je kod pacijenata povećano nivo alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST)?** —    —

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- treba da se posveti pažnja prilikom početka lečenja sa tofacitinibom kod pacijenata sa povećanjem nivoa ALT ili AST

Da    Ne

**Da li su urađene sve imunizacije kod pacijenata do sada s hodno sa protokolima imunizacije koja je na snagu?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi:**

- Pre početka terapije sa tofacitinibom preporučuje se da svi pacijenti budu imunizirani s hodno sa protokolima imunizacije koje su na snagu. Preporučuje se da žive vakcine ne primenjuju u isto vreme sa tofacitinibom. Određivanje za primenu živih vakcina pre početka lečenja, treba da se uzima u obzir prethodna imunosupresija kod ovog pacijenta
- Profilaktička vakcinacija za zoster treba da se uzima u obzir shodno sa protokolima vakcinacije. Posebno ovo treba da se uzima u obzir kod pacijenata sa dugoročnim reumatoid artritom koji su uzimali dva ili više bioloških lekova DMARD. Ako se daje živa vakcina zoster, ovo treba da se daje samo kod pacijenta sa poznatom istorijom za varicelu ili kod onih koji su seropozitivni za virus varicela zoster (VZV). Ako istorija za varicelu je sumnjiva ili neverovatna, peporučuje se testiranje za antitela protiv VZV
- Vakcinacija sa živim vakcinama treba da se uradi najmanje dve nedelje, ali preporučuje se 4 nedelje, pre početka terapije sa tofacitinibom s hodno sa protokolima vakcinacije koja je na snagu bez obzira na imunomodulatorni medicinski proizvod kao tofacitinib

Da    Ne

**Diskusija sa vašim pacijentom:**

**Da li ste diskutirali beneficije i opšte rizike tofacitiniba sa vašim pacijentom?**

**Da li ste dali pacijentu karticu upozorenja?**

**Da li ste diskutirali primenu kartice upozorenja sa vašim pacijentom?**





**XELJANZ®** ▼ (tofacitinib citrat)

## KONTROLNA LISTA ZA TERAPIJU ODRŽAVANJA ZA PREPISIVAČA

(za primenu kod prateće kontrole za pacijenata na lečenje sa lekom XELJANZ)

Pacijentat:

Datum: \_\_\_\_\_

- ▼ *Ovaj medicinski proizvod je subjekat dodatnog praćenja. Ovo će omogućavati brzu identifikaciju novih informacija u vezi sigurnosti. Neželjena dejstva treba da se prijavljuju.*

**Prijavljivanje neželjenih dejstava:**

*Sumnje na neželjena dejstva ovog leka treba da se prijavljuju na Agenciju za Medicinske Proizvode i Medicinsku Opremu (AKPPM) na jedan od sledećih načina: popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenih dejstava koji je na raspolaganju na internet webstranica: <https://akppm.com/en> i poslati elektronskompostom : [info@akkpm-rks.gov](mailto:info@akkpm-rks.gov) ili putem poste na adresu: Agencije za Medicinske Proizvode i Medicinsku Opremu, Odeljenje za Farmakovigilenciju*

*AKPPM Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K) 10000 Priština, Kosovo*

*Neželjena dejstva možete prijaviti i kod nosioca Ovlašćenja za Marketing za lek Xeljanz. Oblik prijavljivanja i informacije se nalaze na [www.mhra.gov.uk/žuta](http://www.mhra.gov.uk/žuta) karta ili tražite za MHRA žutu kartu na Google Play App Store. Bilo kakav sumnjivi neželjeni efekat može da se prijavljuje i na Pfizer Medical Information na 0130461616.*

*Verzija: PP-XEL-GBR-2042  
Datum odobrenja: Januar 2020*

### Uvod

• **Reumatoid Artritis (RA)**

Lek XELJANZ® (tofacitinib citrat) je jedan inhibitor Janus kinaze (JAK) koji ima jedno ovlašćenje za marketing u EU (22 Mart 2017) za primenu u kombinaciju sa metotreksatom (MTX) kod odraslih sa prosečnim do onih teškim oblicima aktivnog reumatoid artritisa (RA) koji nisu reagirali na adekvatan način na jedan ili više antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti ili koji nisu tolerisali terapiju sa antireumatskim lekovima koji modifikuju bolest (DMARD). Tofacitinib može da se primenjuje kao monoterapija kod slučajeva koji ne tolerišu terapiju sa MTX ili kod slučajeva kada terapija sa MTX nije prikladna. Preporučena doza za RA je 5 mg obložene film tablete dva puta dnevno, ili 11 mg kao tablete sa prolongiranim oslobađanjem jedan put dnevno, koji ne treba da se prekoračuje.

Pacijenti lečeni sa tofacitinibom 5 mg obložene film tablete dva puta dnevno mogu da prelaze na tofacitinib 11 mg tablete sa prolongiranim oslobađanjem jedan put dnevno na dan, posle poslednje doze tofacitiniba 5 mg obložene film tablete.

Pacijenti lečeni sa tofacitinibom 11 mg tablete sa prolongiranim oslobađanjem jedan put dnevno mogu da prelaze na tofacitinib 5 mg obložene film tablete dva puta dnevno na dan poslednje doze tofacitiniba 11 mg tablete sa prolongiranim oslobađanjem.

• **Psorijatični artritis (PsA)**

Tofacitinib takođe ima jedno ovlašćenje za marketing u EU za primenu u kombinaciju sa metotreksatom (MTX) kod odraslih sa sa aktivnim oblicima PsA koji nisu reagirali na adekvatan način ili koji nisu tolerisali prethodnu terapiju sa DMARD. Preporučena doza je 5 mg obložene film tablete dva puta dnevno, koja ne treba da se prekoračuje

• **Ulcerativni kolit (UC)**

Tofacitinib takođe ima jedno ovlašćenje za marketing u EU za primenu za lečenje odraslih pacijenata sa prosečnim i teškim oblicima UC koji nisu reagirali na adekvatan način ili koji su izgubili reagiranje ili koji su bili intolerantni na konvencionalnu biološku terapiju.

**Početno lečenje UC (nedelje 0 do 8 nedelje, sa mogućnostima proširenja do 16 nedelja ako ovo bude potrebno)**

Preporučeno doziranje za UC je 10 mg obložene film tablete dva puta dnevno oralno kao početna terapija za 8 nedelje. Za pacijente koji nisu postigli adekvatnu terapeutsku beneficiju za 8 nedelje, početna doza od 10 mg obložene film tablete





primenjene dva puta dnevno može da se produži za još 8 nedelje (u totalu 16 nedelje), koju sledi terapija sa 5 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno kao terapija održavanja. Tofacitinib kao početna terapija treba da se prekine kod bilo kojeg pacijenta koji neće imati terapeutsku beneficiju za 16 nedelje

#### **Terapija održavanja za UC (period posle indukcije)**

Preporučeno doziranje za terapiju održavanja je tofacitinib 5 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno oralno.

Obložene film tablete 10 mg dva puta dnevno kao doza održavanja ne preporučuje se kod pacijenata koji imaju faktore rizika za venoznu tromboemboliju (VTE), izuzev ako nema druge prikladne alternative.

Za pacijente sa UC koji nemaju povećani rizik za VTE, tofacitinib 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno oralno može da se uzima u obzir kod pacijenata koji imaju iskustvo sa sniženjem reagiranja na tofacitinib 5 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno i otkazali su da reagiraju na druge alternativne opcije lečenja za ulcerativni kolit kao lečenje sa inhibitorima nekroze tumora (TNF inhibitori). Tofacitinib 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno kao terapija održavanja treba da se upotrebljava što je moguće kratko. Treba da se upotrebljava najmanja efektivna doza da bi dao odgovor.

Kod pacijenata koji su reagirali na tofacitinib, kortikosteroidi mogu da se smanjuju i/ili da se prekinu s hodno sa standardom nege.

#### **Ponovno lečenje kod UC**

Ako se prekine terapija, može da se uzima u obzir ponovni početak sa tofacitinibom. Ako se desilo gubitak reagiranja, može da se uzima u obzir ponovni početak sa tofacitinibom 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno. Period prekida lečenja u kliničkim studijama može da se produži do 1 godine. Efikasnost može da se dobija ponovo unutar 8 nedelje sa terapijom od 10 mg obložene film tablete primenjene dva puta dnevno.

Ozbiljna VTE uključujući i pulmonarnu emboliju (PE), neke od koji su bili fatalne, i tromboza dubokih vena (DVT) je uočeno kod pacijenata koji su uzimali tofacitinib. Povećanje faktora rizika u zavisnosti od doze za VTE je uočeno u kliničkim studijama sa tofacitinibom, upoređujući sa TNF inhibitorima.

Stanja sa ozbiljnim infekcijama, herpes zoster, tuberkuloza (TB) i sa ostalim oportunističkim infekcijama, malignostima, gastrointestinalnim perforacijama, intersticijalnu bolest pluća, i laboratorijske abnormalnosti su javljene kod pacijenata lečenim sa tofacitinibom u kliničkim studijama.

Pacijenti treba da se monitoriraju iz bliza za znakove i simptome, i laboratorijske abnormalnosti, za ranu identifikaciju ovih opasnosti.

## **XELJANZ<sup>®</sup> ▼ (tofacitinib citrat)**

### **KONTROLNA LISTA ZA TERAPIJU ODRŽAVANJA ZA PREPISIVAČA**

(za primenu kod prateće kontrole za pacijenata na lečenje sa lekom XELJANZ)

Ova kontrolna lista za terapiju održavanja ima za cilj da vas podseti za rizike u vezi primene tofacitiniba i za preporučeno testiranje u toku lečenja sa tofacitinibom.

U toku lečenja sa tofacitinibom, molimo vas da kontrolirate u kontrolama kao u sledećem:

	Da	Ne
Da li je pacijentkinja trudna ili pokašava da postane trudna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### **Obratite pažnju na onu koja sledi**

- primena tofacitiniba u toku trudnoće je kontraindicirano
- žene u generativnoj fazi treba da upotrebljavaju efektivnu kontracepciju u toku lečenja sa tofacitinibom i najmanje još 4 nedelje posle poslednjeg doziranja

Da Ne



**Da li je pacijentkinja dojila ili pokušava da bude dojila?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- primena tofacitiniba u toku dojenja je kontraindicirano

**Da Ne**

**Da li ima pacijent neki faktor rizika za VTE?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

— faktori rizika za VTE obuhvata (ali nisu ograničeni samo na ovim):

- Prethodni VTE
- Pacijenti koji treba da se operišu
- Imobilizacija
- Infarkt miokarda (u toku poslednja tri meseca)
- Srčana insuficijenca
- Primena kombiniranih hormonalnih kontraceptiva ili hormonalnu terapiju zamene
- Nasledni poremećaji koagulacije
- Malignosti

— Dodatni faktori rizika za VTE koji treba da se uzimaju u obzir su:

- Starost
- Gojaznost (indeks telesne težine (BMI)  $\geq 30$ )
- Dijabet
- Hipertenzija
- Pušenje
- Tofacitinib treba da se upotrebljava pažljivo kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za VTE, bez obzira na indikaciju i doziranje.
- Treba da se odmah uradi procena znakova i simptoma za VTE i da se prekine tofacitinib kod suspektnih pacijenata za VTE, bez obzira na doziranje i indikacije

**Da Ne**

**Za pacijente sa UC koji su izgubili reagiranje na tofacitinib 5 mg dva puta dnevno kao terapija održavanja, dali ste uzeli u obzir sledeće:**

- Pacijentima sa faktorima rizika za VTE – ne preporučuje se tofacitinib 10 mg dva puta dnevno za terapiju održavanja, izuzev ako nema neko drugo bolju alternativu

- Pacijenti sa faktorima rizika za VTE – može da se uzima u obzir tofacitinib 10 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji su otkazali da reagiraju na druge alternativne opcije kao sa TNF inhibitorima

**Da Ne**

**Da li ovi pacijenti imaju neki novi znak ili simptom infekcije?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- Pacijenti treba da se evaluiraju i da se testiraju za latentne infekcije ili aktivne prema protokolu u toku primene leka tofacitinib

- Ako se razvija neka infekcija u toku lečenja, molimo vas da preduzimate preporučene mere koje slede:
  - kompletno dijagnostičko testiranje koja treba da se uradi hitno koje su adekvatne za pacijente koji su imunokompromitirani
  - da se počinje prikladna terapija sa antimikrobicima
  - monitoriranje pacijenata iz bliza
- lečenje sa tofacitinib citratom treba da se prekine ako pacijent razvija neku ozbiljnu infekciju, neku oportunu infekciju ili sepsu

**Da Ne**

**Za stare pacijente više od 65 godina, da li ste uzimali u obzir ako postoji neka drugo alternativno prikladno lečenje?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- Zbog visoke incidencije za infekcije kod starih pacijenata, za pacijente starijih više od 65 godina, tofacitinib može da se uzima u obzir samo kod slučajeva kada nema druge bolje alternative

**XELJANZ® ▼ (tofacitinib citrat)**  
**KONTROLNA LISTA ZA TERAPIJU ODRŽAVANJA ZA PREPISIVAČA**

(za primenu kod prateće kontrole za pacijenata na lečenje sa lekom XELJANZ)

**U toku lečenja sa tofacitinibom, molimo vas da u toku kontrole ispitajte sledeće:**

Da Ne

**Da li je kod pacijenata počeo neki novi abdominalni znak ili simptom?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- Pacijenti koji imaju nove abdominalne znakove ili simptome treba da se odmah evaluiraju za ranu identifikaciju gastrointestinalnih perforacija

Da Ne

**Da li je kod pacijenata počeo neki novi znak ili simptom pogoršavanja ili znakovi i simptomi intersticijalne bolesti pluća?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- Preporučuje se oprez kod pacijenata sa istorijom hroničnih bolesti pluća jer ovi mogu biti predisponirani za infekcije. Stanja sa intersticijalnu bolest pluća (neke od kojih imaju fatalni ishod) javljeni su kod pacijenata lečenim sa tofacitinibom

Da Ne

**Da li je monitorirano absolutni broj limfocita (ALC)?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- Ako broj limfocita je između 0.5 i 0.75 x 10<sup>9</sup> čelija/L (2 vrednosti jedna za drugim u ovom rangu rutinskog testiranja) doziranje sa tofacitinibom treba da se smanjuje ili da se prekine dok ALC bude veći od 0.75 x 10<sup>9</sup> čelija/L. Za pacijente koji uzimaju tofacitinib 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg tablete sa prolongiranim oslobađanjem jedan put dnevno, doziranje treba da se prekine. Za pacijente sa UC koji uzimaju tofacitinib 10 mg dva puta dnevno, doziranje treba da se smanjuje na tofacitinib 5 mg dva puta dnevno
- Ako ALC je veća nego 0.75x 10<sup>9</sup> čelija/L, da se nastavlja sa tofacitinibom prema kliničkoj slici
- Ako ALC je ispod 0.5 x 10<sup>9</sup> čelija/L (potvrđeno sa ponavljanjem testiranja unutar 7 dana), da se prekine tofacitinib
- Limfociti treba da se testiraju u bazičnoj liniji a onda na svaka 3 meseca

Da Ne

**Da li je monitorirano absolutni broj neutrofila (ANC)?**

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- Ako ANC je veća nego 1.0 x 10<sup>9</sup> čelija/L, da se nastavlja sa dozom
- Ako ANC je 0.5–1.0 x 10<sup>9</sup> čelija/L (2 vrednosti jedna za drugim u ovom rangu rutinskog testiranja), doziranje sa tofacitinibom treba da se smanjuje ili da se prekine dok ANC bude >1.0 x 10<sup>9</sup> čelija/L. Za pacijente koji uzimaju tofacitinib 5 mg dva puta dnevno ili 11 mg tablete sa prolongiranim oslobađanjem jedan put dnevno, doziranje treba da se prekine. Za pacijente sa UC koji uzimaju tofacitinib 10 mg dva puta dnevno, doziranje treba da se smanjuje na tofacitinib 5 mg dva puta dnevno
- Ako ANC je veća nego 1.0 x 10<sup>9</sup> čelija /L, da se nastavlja lečenje prema kliničkoj slici
- Ako ANC je ispod 0.5 x 10<sup>9</sup> čelija/L (potvrđeno sa ponavljanjem testiranja unutar 7 dana), da se prekine tofacitinib
- Neutrofili treba da se testiraju u bazičnoj liniji a kasnije na svaka 4 do 8 nedelje lečenja, a onda na svaka 3 meseca



**XELJANZ® ▼ (tofacitinib citrat)**  
**KONTROLNA LISTA ZA TERAPIJU ODRŽAVANJA ZA PREPISIVAČA**  
(za primenu kod prateće kontrole za pacijenata na lečenje sa lekom XELJANZ)

U toku lečenja sa tofacitinibom, molimo vas da u toku kontrole ispitajte sledeće:

	Da	Ne
Da li je monitorirano nivo hemoglobina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- Ako je nivo hemoglobina manji ili jednako sa 2 g/dL i opadanje je veća ili jednaka sa 9.0 g/dL, da se nastavlja sa doziranjem
- Ako je opadanje veća od 2 g/dL ili manji od 8.0 g/dL (potvrđeno sa ponovljenim testiranjima), da se prekine tofacitinib do normalizacije vrednosti hemoglobina
- Hemoglobin treba da se testira u bazičnoj liniji a kasnije na svaka 4 do 8 nedelje lečenja, a onda na svaka 3 meseca

	Da	Ne
Da li su rutinski monitorirani parametri lipida (npr. posle 8 nedelje terapije sa tofacitinibom)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Da	Ne
Da li su rutinski testirani jetreni enzimi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Obratite pažnju na onu koja sledi**

- Rutinsko hepatičko monitoriranje i testiranje i istraživanje prouzrokovaca elevacije hepatičkih enzima preporučuje se za identifikaciju potencijalnih prouzrokovaca hepatičkih oštećenja indukovane od lekova
- Ako hepatička oštećenja su suspektna, primena tofacitiniba treba da se prekine dok se isključi ova dijagnoza.



## KARTICA UPOZORENJA ZA PACIJENTA

### **XELJANZ® ▼** **(tofacitinib citrat)**

- ▼ Ovaj medicinski proizvod je subjekat dodatnog praćenja. Ovo će omogućavati brzu identifikaciju novih informacija u vezi sigurnosti. Neželjena dejstva treba da se prijavljuju. Vi treba da prijavljujete bilo koju neželjenu dejstvu koje možete imati. Ako budete imali neku neželjenu dejstvu, razgovarajte sa lekarom, farmaceutom ili bolničarkom.

#### **Prijavljivanje neželjenih dejstava:**

Sumnje na neželjena dejstva ovog leka treba da se prijavljuju na Agenciju za Medicinske Proizvode i Medicinsku Opremu (AKPPM) na jedan od sledećih načina: popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenih dejstava koji je na raspolaganju na internet webstranica : <https://akppm.com/en> i poslati elektronskompostom : [info@akkpm-rks.gov](mailto:info@akkpm-rks.gov), ili putem poste na adresu Agencije za Medicinske Proizvode i Medicinsku Opremu, Odeljenje za Farmakovigilenciju AKPPM Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K) 10000 Priština, Kosovo

Neželjena dejstva možete prijaviti i kod nosioca Ovlašćenja za Marketing za lek Xeljanz. Oblik prijavljivanja i informacije se nalaze na [www.mhra.gov.uk/žuta](http://www.mhra.gov.uk/žuta) karta ili tražite za MHRA žutu kartu na Google Play App Store. Bilo kakav sumnjivi neželjeni efekat može da se prijavljuje i na Pfizer Medical Information na 0130461616.



- Ova kartica sadrži važne informacije u vezi sigurnosti za koje vi treba da budete informisani pre nego što počnete da uzimate lek XELJANZ kao i u toku lečenja sa lekom XELJANZ. Ako ne razumete ovu informaciju, molimo vas da se obratite lekaru/farmaceutu za dodatna objašnjenja
- Ovu karticu treba da nosite sa sobom i da im pokažete bilo kojem lekaru ili farmaceutu koji je involviran u vaše lečenje
- Za više informacija vidite uputstvo leka XELJANZ. Vi treba da uzimate lek XELJANZ poštujući informacije iz uputstva za pacijenta
  - **Obavestite vašeg lekara ili farmaceuta za SVE lekove koje uzimate u međuvremenu**, uključujući i lekove koje uzimate bez lekarskog recepta, vitamine ili herbalne lekove.
  - Neki lekovi ne treba da se uzimaju u isto vreme sa lekom XELJANZ jer one mogu da menjaju nivo leka XELJANZ u vaš organizam i može biti potrebno za prilagođavanje doziranja. Vi treba da obavestite vašeg lekara ako uzimate lekove koje sadrže aktivne supstance koje slede:
  - Antibiotici kao rifampicin, upotrebljava se za lečenje bakterijskih infekcija
  - Flukonazol i ketokonazol koji se upotrebljavaju za lečenje mikotičnih infekcija

Ne preporučuje se uzimanje leka Xeljanz u isto vreme sa biološkim lekovima koji modificiraju reumatske bolesti (DMARD) za reumatoid arthritisa ili psorijatični artritis, biološki lekovi za ulcerativni kolitis, ili ostale određene lekove koje deprimiraju vaš biološki sistem (npr. azatioprin, merkaptopurin, takrolimus ili ciklosporin). Uzimanje leka XELJANZ sa ovim lekovima može da povećava rizik za imunosupresiju i za infekcije.

Lek XELJANZ može da povećava rizik za infekcije, koja može postati ozbiljna ako se ne leči. Vi možete da imate visoki rizik

za infekcije ako ste stari 65 godina i više, ako imate dijabet, hronične bolesti pluća, ili ako uzimate kortikosteroide. Lečenje sa lekom XELJANZ može da se prekine od strane vašeg lekara.

Lečenje sa lekom XELJANZ može da povećava rizik za ne-melanomski kancer kože



## U toku lečenja sa lekom XELJANZ

### Odmah obratite se vašem lekaru:

Ako budete imali skraćenje disanja koja nastupa odjednom ili teškoće sa disanjem, bolove na grudima ili na gornjem delu leđa, oticanja na rukama i nogama, bolovi na nogama ili osetljivost, ili osip ili promene boje kože na nogama i ruke dok uzimate lek XELJANZ, jer ovi mogu biti znakovi koagulacije na plućima ili venama. Ako budete imali

- znakove i simptome infekcije, kao groznica, perzistentni kašalj, gubitak telesne težine, ili izraženi umor
- Ako budete imali neki simptom herpes zoster, kao osip kože praćeno sa bolovima ili vezikulama
- Ako ste bili u uski kontakt sa osobom sa tuberkulozom
- Ako budete imali bilo kakvi novi rast na koži ili bilo kakve promene u postojećim krticama ili mrljama na kožu
- Ako budu se pojavili simptomi intersticijalne plućne bolesti kao skraćenje disanja
- Ako budete imali znakove i simptome problema sa stomakom kao bolovi na stomaku i trbuhu, prisustvo krvi u fecesu ili promene frekvencije defekacije koje su praćene sa povećanjem telesne temperature
- Ako budete imali žutu kožu, mučninu i povraćanje
- Ako treba da se vakcinišete. Ne treba da uzimate određene vrste vakcine u toku terapije sa lekom XELJANZ
- Ako postanete trudna ili ako planirate da postanete trudna. Lek XELJANZ ne treba da se upotrebljava u toku trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu treba da primenjuju adekvatne metode kontracepcije u toku terapije sa lekom XELJANZ najmanje 4 nedelje posle uzimanja poslednje doze leka.
- Žene treba da prekinu dojenje u toku terapije sa lekom XELJANZ

### Ostale informacije (molimo vas da popunite)

Ime pacijenata: \_\_\_\_\_

Ime lekara: \_\_\_\_\_

Broj telefona lekara: \_\_\_\_\_

Broj faksa lekara: \_\_\_\_\_

**Ako prekinete uzimanje leka XELJANZ, ovu karticu treba da nosite sa sobom još najmanje 2 meseca posle poslednje doze**

