

БРОШУРА ЗА ПРЕДПИСВАЩИЯ ЛЕКАР

Брошурата за предписващия лекар има за цел да предостави насоки за тофацитиниб на предписващите лекари във връзка с терапевтичните показания, дозирането и прилагането, включително съображения за прилагане, инструкция за мониториране на лабораторните показатели, предпазни мерки и предупреждения, съвети към пациентите, докладване на нежелани събития и резюме на плана за минимизиране на риска.

Ръководство за дозиране, прилагане, наблюдение и овладяване на риска

Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (РА)

XELJANZ в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства. XELJANZ може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX не е подходящо.

Псориатичен артрит (ПсА)

XELJANZ в комбинация с MTX е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към предходно лечение с модифициращо болестта антиревматично лекарство (DMARD).

Анкилозиращ спондилит (АС)

Тофацитиниб е показан за лечение на възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит (АС) с недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Улцерозен колит (УК)

XELJANZ е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологични средства.

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

XELJANZ е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (положителен [RF+] или отрицателен [RF-] за ревматоиден фактор полиартрит и разширен олигоартрит) и ювенилен псориатичен артрит (ПсА) при пациенти на възраст 2 и повече години с недостатъчен отговор към предходна терапия с DMARDs.

Тофацитиниб може да се прилага в комбинация с метотрексат (MTX) или като монотерапия, в случай на непоносимост към MTX или когато продължаващото лечение с MTX не е подходящо.

Дозировка и начин на приложение

РА и ПсА

Препоръчителната доза при РА и ПсА е 5 mg филмирани таблетки, прилагани два пъти дневно. Дозата не трябва да се превишава.

Форма с удължено освобождаване (РА и ПсА)

Препоръчителната доза при РА и ПсА за таблетките с удължено освобождаване е 11 mg, прилагана перорално веднъж дневно. Дозата не трябва да се превишава. Лечението с XELJANZ 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и XELJANZ 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно или обратно може да става с преминаване от едната към другата форма в деня след последната доза от съответния вид таблетка. Демонстрирана е фармакокинетична еквивалентност на XELJANZ 11 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно и XELJANZ 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно.

АС

Препоръчителната доза е 5 mg, прилагана два пъти дневно.

Препоръчителната доза за 11 mg таблетки с удължено освобождаване е една таблетка, прилагана веднъж дневно.

УК

Индукционна терапия за УК (седмица 0 до седмица 8, с продължение до седмица 16 при необходимост)

Препоръчителната доза при улцерозен колит е 10 mg филмирани таблетки, прилагана перорално два пъти дневно за индукция в продължение на 8 седмици. При пациентите, които не постигат достатъчна терапевтична полза до седмица 8, приемът на индукционната доза 10 mg филмирани таблетки два пъти дневно може да бъде продължен за още 8 седмици (общо 16 седмици), последван от 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно като поддържаща терапия. При пациентите, при които не се наблюдават доказателства за терапевтична полза до седмица 16, индукционната терапия с XELJANZ трябва да бъде прекратена.

Поддържаща терапия при УК (пост-индукционен период)

Препоръчителната доза за поддържаща терапия е тофацитиниб 5 mg, прилаган перорално два пъти дневно.

Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за поддържаща терапия не се препоръчва при пациенти с УК, които са с известни рискови фактори за венозна тромбоемболия (VTE) и за големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) и злокачествени заболявания, освен ако няма налична подходяща терапевтична алтернатива.

При пациентите с УК, които нямат повишен риск за VTE, MACE и злокачествени заболявания, може да се обмисли тофацитиниб 10 mg перорално два пъти дневно, ако при пациентите се наблюдава намаление на отговора при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и не се получава отговор към терапевтични алтернативи, като лечение с инхибитор на тумор-некротизиращ фактор (TNF инхибитор). Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно за поддържаща терапия трябва да се използва за възможно най-кратък период от време. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза, необходима за поддържане на отговора.

При пациентите с терапевтичен отговор към XELJANZ, кортикостероидите могат да се намалят и/или прекъснат в съответствие със стандартите за лечение.

Повторно лечение на УК

Ако лечението бъде прекъснато, може да се обмисли повторното му започване с XELJANZ. В случаи на загуба на отговор, може да се обмисли повторната индукция с XELJANZ 10 mg филмирани таблетки, два пъти дневно. Периодът на прекъсване на лечението в клинични проучвания продължава до 1 година. Ефикасността може да бъде възстановена до 8 седмици терапия с 10 mg филмирани таблетки два пъти дневно.

Полиартикуларен ЮИА и ювенилен ПсА (пациенти на възраст 2 години и повече)

Тофацитиниб може да се прилага в комбинация с метотрексат (MTX) или като монотерапия в случай на непоносимост към MTX, или когато продължаващото лечение с MTX не е подходящо.

Препоръчителната доза при пациенти на възраст 2 и повече години се базира на следните категории за тегло:

Таблица 1: Доза тофацитиниб за пациенти с полиартикуларен ЮИА и ювенилен ПсА на възраст две и повече години

Телесно тегло (kg)	Схема на лечение
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml перорален разтвор) два пъти дневно
20 - < 40	4 mg (4 ml перорален разтвор) два пъти дневно
≥ 40	5 mg (5 ml перорален разтвор или 5 mg филмирана таблетка) два пъти дневно

Пациенти с тегло ≥ 40 kg, лекувани с тофацитиниб 5 ml перорален разтвор два пъти дневно, може да преминат към тофацитиниб 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно. Пациентите с тегло < 40 kg не могат да преминат от тофацитиниб перорален разтвор към лечение с тофацитиниб таблетки.

Лечението с XELJANZ при пациенти с РА, ПсА, АС, УК и ЮИА трябва да се започне и да се проследява от лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на съответните заболявания.

XELJANZ трябва да се избягва да се прилага в комбинация с биологични средства и мощни имunosупресори, поради вероятността от повишена имunosупресия и увеличен риск от инфекция.

Прекратяване на приема при АС

Наличните данни предполагат, че клинично подобрене на АС се наблюдава в рамките на 16 седмици от започване на лечението с тофацитиниб. Трябва много внимателно да се обмисли продължаването на терапията при пациент, при който не се наблюдава клинично подобрене в рамките на този времеви период.

Съображения при прилагане

Противопоказания

- o Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в Кратката характеристика на продукта
- o Активна туберкулоза (ТБ) или други сериозни инфекции, като сепсис, или опортюнистични инфекции
- o Тежко чернодробно увреждане
- o Бременност и кърмене

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години. Данните при пациенти на възраст 75 или повече години са ограничени.

Като се има предвид повишеният риск от сериозни инфекции, инфаркт на миокарда и злокачествени заболявания с XELJANZ при пациенти на възраст над 65 години, XELJANZ трябва да се използва при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Бъбречно увреждане

- Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-49 ml/min).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min): Дозата трябва да се намали до 5 mg веднъж дневно, когато показаната доза при нормална бъбречна функция е 5 mg два пъти дневно или 11 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно (показани при РА). Дозата трябва да се намали до 5 mg два пъти дневно, когато показаната доза при нормална бъбречна функция е 10 mg два пъти дневно при пациенти с УК. Пациентите с тежко бъбречно увреждане трябва да останат на намалена доза дори след хемодиализа.

Чернодробно увреждане

- Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A).
- Умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B): Дозата трябва да се намали до 5 mg веднъж дневно, когато показаната доза при наличието на нормална чернодробна функция е 5 mg два пъти дневно или 11 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно (показани при РА). Дозата трябва да се намали до 5 mg два пъти дневно, когато показаната доза при нормална чернодробна функция е 10 mg два пъти дневно при пациенти с УК.
- XELJANZ не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб при деца на възраст по-малко от 2 години с полиартикуларен ЮИА и ювенилен ПсА не са установени. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на тофацитиниб при деца на възраст под 18 години с други показания (напр. улцерозен колит) не са установени. Липсват данни.

Само при педиатрични пациенти: Наличните данни предполагат, че клинично подобрение се наблюдава в рамките на 18 седмици след началото на терапията с тофацитиниб. Трябва внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, при който не се наблюдава клинично подобрение в рамките на този период.

Бременност и кърмене

- Употребата на XELJANZ по време на бременност е противопоказана.
- Употребата на XELJANZ по време на кърмене е противопоказана.

Жени с детероден потенциал

- Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение с XELJANZ и поне 4 седмици след последната доза.

Преди прилагане на XELJANZ

- Обсъдете с пациентите рисковете, използвайки **сигналната карта за пациента и контролния списък за предписващия лекар при започване на лечение с XELJANZ** (вижте приложения списък за повече информация).

Тофациитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение при пациенти:

- на възраст 65 и повече години;
- с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);
- с рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване)

- Вземайки предвид повишения риск от сериозни инфекции, инфаркт на миокарда, злокачествени заболявания и смъртност по всякаква причина при тофациитиниб при пациенти на възраст над 65 години, тофациитиниб трябва да се използва при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение.
- Да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за ВТЕ.
- Тофациитиниб 10 mg два пъти дневно като поддържаща терапия не се препоръчва при пациенти с УК, които имат рискови фактори за ВТЕ, МАСЕ и злокачествено заболяване, освен ако няма подходящо алтернативно лечение.
- Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението с XELJANZ при пациенти с повишен риск от развитие на сериозни инфекции, включително пациенти:
 - o с рекурентни инфекции,
 - o които са били изложени на ТБ,
 - o с анамнеза за тежка или опортюнистична инфекция,
 - o живели или пътували в области с ендемична ТБ или ендемични микози,
 - o с подлежащи заболявания, които могат да ги предразположат към инфекция, като захарен диабет.
- На пациентите трябва да се прави оценка и изследване за латентна или активна ТБ инфекция. Пациентите с латентна ТБ трябва да се лекуват със стандартна антимикобактериална терапия преди прилагане на XELJANZ.
- На пациентите, особено на пациентите с ЮИА и юПсА, трябва да бъдат направени всички имунизации в съответствие с текущите препоръки за имунизация. Наблюдавани са вирусна реактивация и случаи на реактивиране на херпес вирус (напр. херпес зостер) в клинични проучвания на XELJANZ. Рискът от херпес зостер, изглежда, е по-висок при пациенти от японски и корейски произход, лекувани с XELJANZ.
- Скрининг за вирусен хепатит трябва да се направи в съответствие с клиничните препоръки.
- Трябва да се оценят сърдечносъдовите рискови фактори при пациента, включително при пациенти на възраст над 65 години, настоящи или бивши дългогодишни пушачи и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или с други сърдечносъдови рискови фактори.
 - o Използвайте тофациитиниб само при липса на подходящи алтернативи за лечение.
- Трябва да се оценят рисковите фактори за злокачествени заболявания при пациента, включително пациенти на възраст над 65 години, настоящи или бивши дългогодишни пушачи и с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо или с анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата)
 - o Използвайте тофациитиниб само при липса на подходящи алтернативи за лечение.
- Трябва да се проверят лабораторните показатели на пациентите, включващи лимфоцити, неутрофили, хемоглобин, липиди и чернодробни ензими. Не се препоръчва започване на лечението при пациенти с:
 - o Нисък абсолютен брой на лимфоцитите (<750 клетки/mm³)
 - o Нисък абсолютен брой на неутрофилите (<1000 клетки/mm³) при възрастни пациенти и <1200 клетки/mm³ при педиатрични пациенти)
 - o Ниска стойност на хемоглобин (<9 g/dl при възрастни пациенти и <10 g/dl при педиатрични пациенти)

На пациентите, лекувани с XELJANZ, трябва да бъде дадена сигнална карта за пациента. На предписващите лекари ще бъде подсигурана адекватна бройка сигнални карти за разпространение до пациентите. Допълнителни копия могат да бъдат свалени от уебсайта за предписващия лекар (за повече данни вж. раздел Съобщаване на риска). **Пациентите трябва да бъдат посъветвани да запазят тази карта у себе си поне 2 месеца след приема на последната доза XELJANZ.**

Проследяване на лабораторните показатели:

Лабораторни показатели	Рутинно проследяване	Лабораторна стойност	Препоръка
Лимфоцити (ALC)	На изходното ниво и на всеки 3 месеца след това	По-висока или равна на 750 клетки/mm ³	Трябва да се поддържа същата доза.
			Дозата трябва да се намали или приемът трябва да се прекъсне.
		Между 500 и 750 клетки/mm ³ (потвърдено чрез повторно изследване)	При пациентите, получаващи XELJANZ 5 mg два пъти дневно или 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно, приемът трябва да се прекъсне. При пациентите с улцерозен колит, получаващи XELJANZ 10 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до тофацитиниб 5 mg два пъти дневно. Когато ALC се повиши над 750, лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост.
		По-ниска от 500 клетки/mm ³ (потвърдено чрез повторно изследване)	Приемът трябва да се прекрати.

Лабораторни показатели	Рутинно проследяване	Лабораторна стойност	Препоръка
Неутрофили (ANC)	На изходното ниво, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това	ANC по-висока от 1000 клетки/mm ³	Трябва да се поддържа същата доза.
		ANC 500–1000 клетки/mm ³ (потвърдено чрез повторно тестване)	При понижени в този диапазон, дозата трябва да се намали или приемът трябва да се прекъсне. При пациентите, получаващи XELJANZ 5 mg два пъти дневно или 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно, приемът трябва да се прекъсне. При пациентите, получаващи XELJANZ 10 mg два пъти дневно, дозата трябва да се намали до XELJANZ 5 mg два пъти дневно.
		ANC по-ниска от 500 клетки/mm ³ (потвърдено чрез повторно тестване)	Когато ANC се повиши над 1 000 клетки/mm ³ , лечението трябва да бъде възобновено според клиничната необходимост. Приемът трябва да се прекрати.
Хемоглобин	Изходна стойност, след 4 до 8 седмици лечение и на всеки 3 месеца след това	Понижена с по-малко или равно на 2 g/dl и по-висока или равна на 9,0 g/dl	Трябва да се поддържа същата доза.
		Понижена с повече от 2 g/dl или по-ниска от 8,0 g/dl (потвърдено чрез повторно изследване)	Приемът трябва да се прекрати до нормализиране на стойностите на хемоглобина.
Липиди	8 седмици след започване на лечението	NA	Овладеват се съгласно клиничните препоръки за лечение на хиперлипидемия.
Чернодробни ензими	Рутинно проследяване	NA	След започване на лечението се препоръчва рутинно проследяване на чернодробните ензими и своевременно установяване на причините за наблюдаваните повишения на чернодробни ензими, за да се идентифицират потенциалните случаи на индуцирано от лекарството чернодробно увреждане.

ALC= абсолютен брой на лимфоцитите; ANC= абсолютен брой на неутрофилите; NA=неприложимо

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбинация с други лечения

XELJANZ не е проучван и употребата му трябва да се избягва в комбинация с биологични лекарства, като антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (TNF), антагонисти на интерлевкин (IL)-1R, антагонисти на IL-6R, анти-CD20 моноклонални антитела, антагонисти на IL 17, антагонисти на IL 12/IL 23, интегринови антагонисти и селективни костимулиращи модулатори и мощни имunosупресори, като азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус, поради вероятността от увеличена имunosупресия и повишен риск от инфекция.

Наблюдава се по-висока честота на нежеланите реакции за комбинацията XELJANZ с MTX спрямо XELJANZ като монотерапия в клинични проучвания на РА.

Употреба при пациенти на възраст над 65 години

Вземайки предвид повишения риск от сериозни инфекции, инфаркт на миокарда, злокачествени заболявания и смъртност по всякаква причина с XELJANZ при пациенти на възраст над 65 години, XELJANZ трябва да се употребява при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Венозна тромбоемболия (VTE)

При пациенти, приемащи XELJANZ, са наблюдавани сериозни събития на VTE, включително белодробна емболия (БЕ), някои от които с летален изход, и дълбока венозна тромбоза (ДВТ). В рандомизирано постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 или повече години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, е наблюдавано дозозависимо повишение на риска за VTE при XELJANZ, сравнен с TNF инхибитори. Повечето от тези събития са били сериозни, а някои случаи на БЕ завършват със смърт.

XELJANZ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за VTE, независимо от показанието и дозата.

При пациентите с РА с известни рискови фактори за VTE обмислете изследване на стойностите на D-димер след приблизително 12 месеца лечение. Ако резултатът от изследването на D-димер е $\geq 2 \times \text{ULN}$, потвърдете, че клиничните ползи надвишават рисковете за пациента, преди вземане на решение за продължаване на лечението с тофацитиниб.

Рисковите фактори за VTE включват:

- предходна VTE,
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция,
- обездвижване,
- инфаркт на миокарда (в рамките на предходните 3 месеца),
- сърдечна недостатъчност,
- употреба на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонозаместителна терапия,
- наследствено нарушение на коагулацията,
- злокачествено заболяване.

Трябва да се вземат предвид и допълнителни рискови фактори за VTE, като възраст, затлъстяване ($\text{BMI} \geq 30$), диабет, хипертония, тютюнопушене. Трябва да се извършва периодична преоценка на пациентите по време на лечение с тофацитиниб с цел установяване на промени по отношение на риска за VTE.

За допълнителни насоки относно рисковите фактори за VTE, моля, обърнете се към ръководството на Европейското дружество по кардиология за диагностика и овладяване на остра белодробна емболия: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

XELJANZ 10 mg два пъти дневно за поддържаща терапия не се препоръчва при пациенти с УК, които са с известни рискови фактори за ВТЕ, освен ако няма налична подходяща терапевтична алтернатива.

Пациентите трябва да бъдат съветвани относно потенциални симптоми на ВТЕ и да търсят незабавна лекарска помощ, ако ги проявят. Своевременно оценявайте пациентите с признаци и симптоми на ВТЕ и прекратете тофацитиниб при пациентите с подозирана ВТЕ, независимо от дозата и показанието.

Сериозни инфекции

Сериозни и понякога летални инфекции, причинени от бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, вирусни или други опортюнистични патогени се съобщават при пациенти, получаващи тофацитиниб.

Най-честите сериозни инфекции, съобщени при XELJANZ, са пневмония, целулит, херпес зостер, инфекция на пикочните пътища, дивертикулит и апендицит. По отношение на опортюнистичните инфекции, при XELJANZ се съобщава за ТБ и други микобактериални инфекции, криптококи, хистоплазмоза, езофагеална кандидоза, мултидерматомен херпес зостер, цитомегаловирус, инфекции с ВК вирус и листериоза. При някои пациенти се наблюдава дисеминирано, а не локализирано заболяване и пациентите често приемат съпътстващи имуномодулиращи агенти, като например MTX или кортикостероиди, които в допълнение на ревматоидния или псориатичен артрит могат да ги предразположат към инфекции. Възможни са и други сериозни инфекции, които не са съобщени при клиничните проучвания (напр. кокцидиоидомикоза). Рискът от опортюнистични инфекции е по-висок в азиатските географски региони.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за развитие на признаци и симптоми на инфекции по време и след лечение с XELJANZ. Лечението трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна инфекция, опортюнистична инфекция или сепсис. При пациент, който развие нова инфекция по време на лечението с XELJANZ, трябва да се проведе своевременно и щателно диагностично изследване, подходящо за имунокомпрометиран пациент, трябва да се започне подходящо антимикробно лечение и пациентът трябва да се наблюдава внимателно.

Препоръчва се особено внимание в случаите, когато XELJANZ се прилага при следните пациенти:

- в старческа възраст и пациенти с диабет, имайки предвид, че при тези пациенти честотата на инфекциите като цяло е по-висока
- с анамнеза за хронично белодробно заболяване, тъй като те могат да са по-предразположени към инфекции
- с лимфопения.

При пациентите на възраст над 65 години XELJANZ трябва да се използва, само ако няма налични подходящи терапевтични алтернативи.

Туберкулоза

Рисковете и ползите от лечението трябва да бъдат взети предвид преди започване на XELJANZ при пациенти:

- с експозиция на ТБ
- които са живели или пътували в области на ендемична ТБ или ендемични микози.

Преди и по време на лечението с XELJANZ, на пациентите трябва да се прави оценка и изследване за латентна или активна инфекция, съгласно приетите препоръки.

Вирусна реактивация

Наблюдавани са вирусна реактивация и случаи на реактивиране на херпес вирус (напр. херпес зостер) в клинични проучвания на XELJANZ. При пациентите, лекувани с XELJANZ, изглежда, че честотата на херпес зостер е повишена при пациенти:

- от японски или корейски произход,
- с ALC под 1 000 клетки/mm³,
- с дългогодишен РА, които преди това са получавали две или повече биологични модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD),
- с УК, лекувани с 10 mg филмирани таблетки, два пъти дневно.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (включително инфаркт на миокарда)

Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE), наблюдавани при пациенти, приемащи XELJANZ.

В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, на възраст 50 или повече години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, се наблюдава повишена честота на инфаркти на миокарда при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF.

При пациенти на възраст над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или с други сърдечносъдови рискови фактори, тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да разпознават потенциалните симптоми на ИМ и незабавно да потърсят лекарска помощ, ако изпитат такива.

Злокачествено и лимфопролиферативно заболяване

Тофацитиниб може да повлияе на защитата на организма срещу злокачествени заболявания.

В рандомизирано, постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, на възраст 50 или повече години, с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, се наблюдава повишена честота на злокачествени заболявания, в частност NMSC, рак на белия дроб и лимфом, при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF.

При други клинични проучвания и при постмаркетингова употреба също са наблюдавани NMSC, рак на белия дроб и лимфом при пациенти, лекувани с тофацитиниб.

При клинични проучвания и при постмаркетингова употреба са наблюдавани други злокачествени заболявания, включително, но не само, рак на млечната жлеза, меланом, рак на простатата и рак на панкреаса.

При пациенти на възраст над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата) тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Периодични дерматологични прегледи се препоръчват при пациенти, които са с повишен риск от рак на кожата.

Интерстициално белодробно заболяване

Съобщава се за събития на интерстициално белодробно заболяване (някои от които с летален изход) при пациенти, лекувани с XELJANZ в клинични проучвания на РА и при постмаркетингови

условия, въпреки че ролята на инхибирането на Янус киназата (JAK) при тези събития е неизвестна. Известно е, че пациентите с РА от азиатски произход са с по-висок риск от интерстициално белодробно заболяване, поради което трябва да се обръща особено внимание при лечението на тези пациенти.

Стомашно-чревни перфорации

Съобщава се за събития на стомашно-чревна перфорация в клиничните проучвания, въпреки че ролята на инхибирането на Янус киназата при тези събития е неизвестна.

XELJANZ трябва да се използва с особено внимание при пациенти, които може да са с повишен риск за стомашно-чревна перфорация (напр. пациенти с анамнеза за дивертикулит, пациенти със съпътстваща употреба на кортикостероиди и/или нестероидни противовъзпалителни средства). При пациентите с нова поява на стомашни признаци и симптоми трябва да се извърши своевременно оценка за ранно идентифициране на стомашно-чревна перфорация.

Ваксинации

- Препоръчва се преди започване на лечението с XELJANZ, на пациентите, особено на тези с ЮИА и с юПСА, да бъдат направени всички имунизации в съответствие с текущите препоръки за имунизация.
- Препоръчва се да не се прилагат живи ваксини заедно с XELJANZ. При вземането на решение за използване на живи ваксини, преди лечението с XELJANZ, трябва да се вземе предвид съществуващата имunosупресия при конкретния пациент.
- Профилактичното ваксиниране срещу херпес зостер трябва да се има предвид в съответствие с препоръките за ваксинация. Трябва да се обърне особено внимание на пациентите с дългогодишен РА, които преди това са получавали две или повече биологични DMARD. Ако се прилага жива ваксина срещу херпес зостер, тя трябва да се прилага само на пациенти с известна анамнеза за варицела или пациенти, серопозитивни за вируса на варицела зостер (VZV). Ако анамнезата за варицела се счита за съмнителна или ненадеждна, се препоръчва изследване за антитела срещу VZV.
- Ваксинацията с живи ваксини трябва да се извършва поне 2 седмици, но за предпочитане 4 седмици преди започване на XELJANZ или в съответствие с текущите препоръки за ваксинация относно имуномодулиращите лекарствени продукти.

ЗА ПОВЕЧЕ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕДПИСВАНЕТО НА XELJANZ, МОЛЯ, ОБЪРНЕТЕ СЕ КЪМ КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА.

Консултиране на пациента

Важно е да обсъдите с Вашите пациенти, и когато е приложимо с лицата, които се грижат за тях, рисковете, свързани с употребата на XELJANZ.

Разработена е сигнална карта за пациента, с цел да помогне на пациентите да разберат рисковете, свързани с XELJANZ, и да им се напомни да потърсят незабавна лекарска помощ, ако проявят някой от долуописаните признаци и симптоми.

Важно е за лекарите:

- Да предоставят сигналната карта за пациента на всеки пациент, на който е предписан XELJANZ.
- Да напомнят на пациентите да използват сигналната карта.
- Да дискутират рисковете с всеки пациент и да подсилят неговото разбиране на потенциалните рискове от лечението.
- Да се уверят, че пациентите носят сигналната карта за пациента със себе си, особено когато са на посещение при лекаря и/или спешното отделение.

Трябва да напомните на пациентите да потърсят незабавна лекарска помощ, ако проявят някой

от следните признаци и симптоми.

- Недостиг на въздух или затруднено дишане, болка в гърдите или горната част на гърба, подуване на крак или ръка, болка или чувствителност в крака, или зачервяване, или промяна в цвета на крака или ръката, докато приемат XELJANZ, тъй като това може да са признаци на съсирек в белите дробове или вените.
- Проявят възможни симптоми на алергични реакции, като например стягане в гърдите, хрипове, тежка замаяност или световъртеж, подуване на устните, езика и гърлото, сърбеж или кожен обрив, докато приемат XELJANZ, или скоро след като са приели XELJANZ.
- Проявят симптоми на инфекция, като повишена температура и втрисане, продължителна кашлица, загуба на тегло или усещане за силна умора.
- Развият симптоми на херпес зостер, като болезнен обрив или мехури.
- Ако са били в близък контакт с човек с туберкулоза.
- Развият остра болка или стягане в гърдите (което може да се разпространи към ръката, челюстта, шията и гърба), задух, студена пот, леко замаяване или внезапна замаяност, тъй като тези симптоми може да са признаци на сърдечен удар.
- Забележат каквито и да е нови образувания по кожата или промени във вече съществуващи бенки или петънца.
- Развият симптоми на интерстициална белодробна болест, като задух.
- Развият стомашни признаци и симптоми, като например стомашна болка, коремна болка, кръв в изпражненията или промяна в обичайното изхождане, съпроводено с повишена температура.
- Проявят пожълтяване на кожата, гадене или повръщане.
- Се очаква да бъдат ваксинирани. На пациентите не трябва да бъдат прилагани някои видове ваксини, докато приемат XELJANZ.
- Забременеят или планират да забременеят.

За да поръчате повече копия от сигналната карта за пациента, моля, свържете се с представителя на Притежателя на разрешението за употреба, посочен по-долу, или посетете **този уебсайт <https://www.tofacitinib-rmp.bg>**, като използвате **следното потребителско име и парола:**

ПОТРЕБИТЕЛСКО ИМЕ: pfizer

ПАРОЛА: tofacitinib

Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Бихме искали да напомним, че медицинските специалисти са задължени според Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) да съобщават незабавно на Притежателя на разрешението за употреба или на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставят при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.

Притежател на разрешението за употреба/Представител на ПРУ

Пфайзер Люксембург САПЛ,
клон България,
Европейски Търговски Център
бул. Цариградско шосе 115М, сграда „Д“, ет. F
Тел: + 359 2 9704333
Факс: 008001181183
BGR.AEReporting@pfizer.com

или

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8
1303, гр. София
Р. България
тел.: +359 2 8903 417
факс: +359 2 8903 434



ил: bda@bda.bg

<https://www.bda.bg/>

Формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти

План за управление на риска (ПУР)

Системата за управление на риска, описана в плана за управление на риска (ПУР), представлява набор от дейности по лекарствената безопасност, изискани от Европейската агенция по лекарствата (EMA), за да се гарантира, че ползите от лекарствения продукт надвишават рисковете.

Планът за управление на риска на XELJANZ е разработен с цел:

- Да идентифицира, охарактеризира, предотврати или намали рисковете, свързани с XELJANZ, включително оценката на ефективността на тези дейности.

Съобщаване на риска

Във връзка със съобщаването на определени рискове за XELJANZ, Pfizer си партнира с EMA, за да подготви подробен комуникационен план, във връзка със съобщаване на рисковете, описани в Кратката характеристика на продукта, включващ следните елементи:

- Сигнална карта за пациента
- Брошура за предписващия лекар
- Контролен списък за предписващия лекар при започване на лечението
- Контролен списък за предписващия лекар при поддържащо лечение

Разработени са два контролни списъка за предписващия лекар: при започване на лечението и при поддържащо лечение, които да бъдат използвани преди и по време на лечението с XELJANZ. Те имат за цел да Ви напомнят за рисковете, свързани с употребата на XELJANZ, и препоръчителните изследвания преди и по време на лечението с XELJANZ.

Версия: 24.02.2023/1

Уебсайт за предписващия лекар за XELJANZ® (тофацитиниб)

Версия: 24.02.2023/1

Всички обучителни материали, включително сигналната карта за пациента и контролните списъци за предписващия лекар при започване/при поддържащо лечение, са налични на <https://www.tofacitinib-rmp.bg>. За повече информация, моля, посетете този уебсайт, като използвате следното потребителско име и парола.

ПОТРЕБИТЕЛСКО ИМЕ: pfizer

ПАРОЛА: tofacitinib

Продължаваща оценка на риска

РА

За да продължи да охарактеризира рисковете, свързани с XELJANZ при лечението на ревматоиден артрит (РА), Pfizer е поел ангажимент да проучи рисковете в рамките на 4 установени европейски регулаторни регистри, включително един в Обединеното кралство (т.е., BSRBR), един в Германия (т.е., RABBIT), един в Швеция (т.е., ARTIS), и един в Испания (т.е., BIOBADASER).

Целта на проучванията по проследяване на регистрите е да съберат допълнителна дългосрочна информация за безопасност от клиничната практика по отношение на употребата на XELJANZ при пациенти с ревматоиден артрит.

Лекарите от тези държави могат да научат повече за тези регистри чрез следната информация за контакт:

- BSRBR:
<https://bsrbr.org/>
- RABBIT – Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie:
<http://www.biologika-register.de>
- ARTIS
<https://srq.nu/en/artis-health-professional>
- BIOBADASER:
<https://biobadaser.ser.es/default.aspx>

УК

За да продължи охарактеризирането на рисковете, свързани с XELJANZ при лечението на улцерозен колит, Pfizer е поел ангажимент да участва в проспективно, неинтервенционно проучване за безопасност с активно проследяване, използващо европейски регистри за улцерозен колит, включително един в Швеция (Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease [SWIBREG] и един голям регистър в Европа (United Registries for Clinical Assessment and Research [UR-CARE])).

Целта на тези активни наблюдателни проучвания е да се получи допълнително разбиране и да се охарактеризира профилът за безопасност на XELJANZ в рамките на клиничната практика при пациенти с УК. Това ще включи поданализ на профила на безопасност при пациентите, лекувани с XELJANZ 10 mg два пъти дневно като поддържаща терапия.

Лекарите от тези държави могат да научат повече за тези регистри от следната информация за контакт:

- SWIBREG
<http://www.swibreg.se/>
- UR-CARE
<https://www.ecco-ibd.eu/science/ur-care.html>

ЮИА

За да продължи да охарактеризира рисковете, свързани с XELJANZ при лечението на ЮИА, Pfizer е поел ангажимент да проучи рисковете в рамките на 4 утвърдени европейски регистри, включително два в Германия (German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry или BiKeR и Juvenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation или JuMBO регистри), един в Швеция (Nationwide Swedish Healthcare Registers) и един в Обединеното кралство (The UK JIA Biologics Register).

Целта на проучванията за наблюдение в тези регистри е да се съберат допълнителни дългосрочни данни за безопасност от клиничната практика относно употребата на XELJANZ при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен псориаитичен артрит. Лекарите от тези страни могат да научат повече за тези регистри чрез следната информация за контакт:

- BiKeR
www.biker-register.de
- UK JIA Biologics Register
<https://sites.manchester.ac.uk/bcrdbspar/>

Ако имате някакви въпроси, моля, свържете се с отдел „Медицинска информация“ (Тел: + 359 2 9704333; Имейл: Bulgaria_MedInfo@pfizer.com) или с представител на Притежателя на разрешението за употреба.

Версия: 24.02.2023/1

Бележки:

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

