



מרץ 2019

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

### חברת פייזר שמחה להודיע על תוספת ההתוויה Ulcerative Colitis עבור התכשיר Xeljanz 5 mg.

אנחנו מתכבדים להודיע כי חברת Pfizer בשיתוף פעולה עם משרד הבריאות, החלה ביישומה של תכנית לניהול סיכונים עבור התכשיר Xeljanz 5 mg להתוויה של Ulcerative Colitis. מטרת התוכנית הנה להנגיש את המידע הבטיחותי החשוב ביותר לצוות הרפואי ולמטופל/ת. התוכנית כוללת מדריך מידע בטיחותי לצוות הרפואי וכרטיס מידע בטיחותי למטופל/ת. מדריך מידע בטיחותי לצוות הרפואי יחולק לרופאים הרלוונטיים על ידי נציגי החברה וכן כרטיס מידע בטיחותי למטופל/ת לשם חלוקה למטופלים בנוסף הפצת הכרטיסים תבוצע בערוצים דיגיטליים שונים (דהיינו, מאגר התרופות באתר משרד הבריאות ואתר המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי). לנוחיותכם, מצורפים להודעה זו מדריך המידע לצוות הרפואי וכרטיס מידע בטיחותי למטופל/ת. למען הסר ספק, את הכרטיסים המעודכנים ביותר אשר אושרו ע"י משרד הבריאות ניתן למצוא בלינק: <https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/medDetails>

או באתר המחלקה לניהול סיכונים תחת מידע למטופל/לצוות המטפל בנוסף, ניתן לקבל את החומרים המודפסים על ידי פנייה לחברת פייזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ בטלפון **099700500**

בנוסף ברצוננו להודיע על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של Xeljanz 5 mg :

#### **Active ingredient:**

TOFACITINIB 5 mg

#### **Indicated for:**

##### **Rheumatoid Arthritis**

XELJANZ (tofacitinib) is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate. It may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Limitations of Use: XELJANZ in combination with biologic DMARDs or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.

##### **Psoriatic Arthritis**

XELJANZ (tofacitinib) is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate or other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Limitations of Use: Use of XELJANZ in combination with biologic DMARDs or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.

##### **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.

Limitations of Use: Use of XELJANZ in combination with biological therapies for UC or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.

**1 INDICATIONS AND USAGE**

...

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.

- Limitations of Use: Use of XELJANZ in combination with biological therapies for UC or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

...

**2.3 Recommended Dosage in Ulcerative Colitis**

Table 2 displays the recommended adult daily dosage of XELJANZ and dosage adjustments for patients receiving CYP2C19 and/or CYP3A4 inhibitors, with moderate or severe renal impairment (including but not limited to those with severe insufficiency who are undergoing hemodialysis) or moderate hepatic impairment, with lymphopenia, neutropenia or anemia.

**Table 2: Recommended Dosage of XELJANZ in Patients with UC**

<u>Ulcerative Colitis</u>	<u>XELJANZ</u>
<u>Adult patients</u>	<p><u>10 mg twice daily for at least 8 weeks; followed by 5 or 10 mg twice daily, depending on therapeutic response [see Clinical Studies (14.3)].</u></p> <p><u>Use the lowest effective dose to maintain response [see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.5)].</u></p> <p><u>Discontinue XELJANZ after 16 weeks of treatment with 10 mg twice daily, if adequate therapeutic benefit is not achieved.</u></p>
<p><u>Patients receiving:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole), or</u></li> <li>• <u>a moderate CYP3A4 inhibitor(s) with a strong CYP2C19 inhibitor(s) (e.g., fluconazole)</u></li> </ul> <p><u>[see Drug Interactions (7)]</u></p>	<p><u>If taking 10 mg twice daily, reduce to 5 mg twice daily.</u></p> <p><u>If taking 5 mg twice daily, reduce to 5 mg once daily.</u></p>
<p><u>Patients with:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>moderate or severe renal impairment [see Use in Specific Populations (8.7)]</u></li> <li>• <u>moderate hepatic impairment [see Use in Specific Populations (8.8)]*</u></li> </ul>	<p><u>If taking 10 mg twice daily, reduce to 5 mg twice daily.</u></p> <p><u>If taking 5 mg twice daily, reduce to 5 mg once daily.</u></p> <p><u>For patients undergoing hemodialysis, dose should be administered after the dialysis session on dialysis days. If a dose was taken before the dialysis procedure, supplemental doses are not recommended in patients after dialysis.</u></p>

<u>Ulcerative Colitis</u>	<u>XELJANZ</u>
<u>Patients with lymphocyte count less than 500 cells/mm<sup>3</sup>, confirmed by repeat testing</u>	<u>Discontinue dosing.</u>
<u>Patients with ANC 500 to 1000 cells/mm<sup>3</sup></u>	<u>If taking 10 mg twice daily, reduce to 5 mg twice daily.</u> <u>When ANC is greater than 1000, increase to 10 mg twice daily based on clinical response.</u>  <u>If taking 5 mg twice daily, interrupt dosing. When ANC is greater than 1000, resume 5 mg twice daily.</u>
<u>Patients with ANC less than 500 cells/mm<sup>3</sup></u>	<u>Discontinue dosing.</u>
<u>Patients with hemoglobin less than 8 g/dL or a decrease of more than 2 g/dL</u>	<u>Interrupt dosing until hemoglobin values have normalized.</u>

\*Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving XELJANZ. The most common serious infections reported with XELJANZ included pneumonia, cellulitis, herpes zoster, urinary tract infection, diverticulitis, and appendicitis. Among opportunistic infections, tuberculosis and other mycobacterial infections, cryptococcosis, histoplasmosis, esophageal candidiasis, pneumocystosis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus infections, BK virus infection, and listeriosis were reported with XELJANZ. Some patients have presented with disseminated rather than localized disease, and were often taking concomitant immunomodulating agents such as methotrexate or corticosteroids.

In the UC population, XELJANZ treatment with 10 mg twice daily was associated with greater risk of serious infections compared to 5 mg twice daily. Additionally, opportunistic herpes zoster infections (including meningoencephalitis, ophthalmologic, and disseminated cutaneous) were seen in patients who were treated with XELJANZ 10 mg twice daily.

Other serious infections that were not reported in clinical studies may also occur (e.g., coccidioidomycosis).

Avoid use of XELJANZ in patients with an active, serious infection, including localized infections. The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating XELJANZ in patients:

- with chronic or recurrent infection
- who have been exposed to tuberculosis
- with a history of a serious or an opportunistic infection
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with XELJANZ. XELJANZ should 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 also recommended in patients with a history of chronic lung disease, or in those who develop interstitial lung disease, as they may be more prone to infections.

Risk of infection may be higher with increasing degrees of lymphopenia and consideration should be given to lymphocyte counts when assessing individual patient risk of infection. Discontinuation and monitoring criteria for lymphopenia are recommended [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

...

## 5.2 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

Consider the risks and benefits of XELJANZ treatment prior to initiating therapy in patients with a known malignancy other than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing XELJANZ in patients who develop a malignancy. Malignancies were observed in clinical studies of XELJANZ [see *Adverse Reactions* (6.1)].

In the seven controlled rheumatoid arthritis clinical studies, 11 solid cancers and one lymphoma were diagnosed in 3328 patients receiving XELJANZ with or without DMARD, compared to 0 solid cancers and 0 lymphomas in 809 patients in the placebo with or without DMARD group during the first 12 months of exposure. Lymphomas and solid cancers have also been observed in the long-term extension studies in rheumatoid arthritis patients treated with XELJANZ.

During the 2 PsA controlled clinical studies there were 3 malignancies (excluding NMSC) in 474 patients receiving XELJANZ plus nonbiologic DMARD (6 to 12 months exposure) compared with 0 malignancies in 236 patients in the placebo plus nonbiologic DMARD group (3 months exposure) and 0 malignancies in 106 patients in the adalimumab plus nonbiologic DMARD group (12 months exposure). No lymphomas were reported. Malignancies have also been observed in the long-term extension study in psoriatic arthritis patients treated with XELJANZ.

During the UC controlled clinical studies (8-week induction and 52-week maintenance studies), which included 1220 patients, 0 cases of solid cancer or lymphoma were observed in XELJANZ-treated patients. In the long-term extension study, malignancies (including solid cancers and lymphomas) were observed more often in patients treated with XELJANZ 10 mg twice daily.

In Phase 2B, controlled dose-ranging trials in *de-novo* renal transplant patients, all of whom received induction therapy with basiliximab, high-dose corticosteroids, and mycophenolic acid products, Epstein Barr Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder was observed in 5 out of 218 patients treated with XELJANZ (2.3%) compared to 0 out of 111 patients treated with cyclosporine.

Other malignancies were observed in clinical studies and the postmarketing setting, including, but not limited to, lung cancer, breast cancer, melanoma, prostate cancer, and pancreatic cancer.

### Non-Melanoma Skin Cancer

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) have been reported in patients treated with XELJANZ. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer. In the UC population, treatment with XELJANZ 10 mg twice daily was associated with greater risk of NMSC.

...

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Trials Experience

...

#### Ulcerative Colitis

XELJANZ has been studied in patients with moderately to severely active UC in 4 randomized, double-blind, placebo-controlled trials (UC-I, UC-II, UC-III, and dose-ranging UC-V) and an open-label long-term extension study (UC-IV) [see *Clinical Studies* (14.3)].

Adverse reactions reported in  $\geq 5\%$  of patients treated with either 5 mg or 10 mg twice daily of XELJANZ and  $\geq 1\%$  greater than reported in patients receiving placebo in either the induction or maintenance clinical trials were: nasopharyngitis, elevated cholesterol levels, headache, upper respiratory tract infection, increased blood creatine phosphokinase, rash, diarrhea, and herpes zoster.

#### *Induction Trials (Study UC-I, UC-II, and UC-V):*

Common adverse reactions reported in  $\geq 2\%$  of patients treated with XELJANZ 10 mg twice daily and  $\geq 1\%$  greater than that reported in patients receiving placebo in the 3 induction trials were: headache, nasopharyngitis, elevated cholesterol levels, acne, increased blood creatine phosphokinase, and pyrexia.

Maintenance Trial (Study UC-III)

Common adverse reactions reported in  $\geq 4\%$  of patients treated with either dose of XELJANZ and  $\geq 1\%$  greater than reported in patients receiving placebo are shown in Table 4.

**Table 4: Common Adverse Reactions\* in -UC Patients during the Maintenance Trial (Study UC-III)**

Preferred Term	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg Twice Daily	Placebo
	N = 198 (%)	N = 196 (%)	N = 198 (%)
Nasopharyngitis	10	14	6
Elevated cholesterol levels**	5	9	1
Headache	9	3	6
Upper respiratory tract infection	7	6	4
Increased blood creatine phosphokinase	3	7	2
Rash	3	6	4
Diarrhea	2	5	3
Herpes zoster	1	5	1
Gastroenteritis	3	4	3
Anemia	4	2	2
Nausea	1	4	3

\* reported in  $\geq 4\%$  of patients treated with either dose of XELJANZ and  $\geq 1\%$  greater than reported for placebo.

\*\* includes hypercholesterolemia, hyperlipidemia, blood cholesterol increased, dyslipidemia, blood triglycerides increased, low density lipoprotein increased, low density lipoprotein abnormal, or lipids increased.

In the long-term extension study, malignancies (including solid cancers, lymphomas and NMSC) were observed more often in patients treated with XELJANZ 10 mg twice daily [see Warnings and Precautions (5.2)]. Four cases of pulmonary embolism were reported in patients taking XELJANZ 10 mg twice daily, including one fatality in a patient with advanced cancer.

Dose-dependent adverse reactions seen in patients treated with XELJANZ 10 mg twice daily, in comparison to 5 mg twice daily, include the following: herpes zoster infections, serious infections, and NMSC [see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)].

### להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

#### מידע ייחודי לתכשיר:

...  
**זיהומים:** תרופה זו משפיעה על מערכת החיסון, ויכולה להוריד את היכולת של המערכת החיסונית להילחם בזיהומים. חלק מהחולים יכולים לסבול מזיהומים חמורים במהלך נטילת התרופה כולל שחפת, או זיהומים הנובעים מחיידק, פטרייה או וירוס שעלולים להתפשט בגוף. מספר חולים מתו מזיהומים אלה.

אתה עלול להיות בסיכון מוגבר לפתח שלבכת חוגרת (הרפס זוסטר). מטופלים הנוטלים את המינון הגבוה יותר (10 מ"ג פעמיים ביום) של קסלג'אנז™ בעלי סיכון גבוה יותר לפתח זיהומים חמורים ושלבכת חוגרת.

#### סרטן ובעיות במערכת החיסון:

**1.** התרופה עלולה להעלות את הסיכון לחלות בסרטן מאחר והיא משפיעה על המערכת החיסונית. לימפומה וסרטנים מסוג אחר כולל סרטן העור יכולים להתפתח בעקבות נטילת התרופה. מטופלים הנוטלים את המינון הגבוה יותר (10 מ"ג פעמיים ביום) של קסלג'אנז™ בעלי סיכון גבוה יותר לחלות בסרטן עור.

**2.** חלק מהחולים שנטלו קסלג'אנז™ במקביל לתרופות אחרות המשמשות למניעת דחיית שתל כליה פיתחו בעיה עם תאי דם לבנים מסוימים אשר רמתם עלתה ללא שליטה.

#### 1. למה מיועדת התרופה?

קסלג'אנז™ מיועדת ל:

- טיפול בקוליטיס כיבית (Ulcerative colitis) פעילה, בינונית עד חמורה למבוגרים מעל גיל 18, אשר טיפול מקובל (קובנציונלי) או ביולוגי קודם לא היה יעיל, סביל או שהתגובה אליו אבדה.

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בקסלג'אנז<sup>TM</sup> עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

...  
תופעו לוואי שכיחות במטופלי קוליטיס כיבית הנוטלים קסלג'אנז<sup>TM</sup> כוללות: גודש באף, כאב גרון, אף נוזל (דלקת של האף והלוע), **עליה ברמות הכולסטרול**, כאב ראש, זיהום בדרכי הנשימה העליונות (צינון, זיהום של הסינוסים), **עליה ברמות קראטין פוספוקינאז**, פריחה, שלשול, שלבקת חוגרת (הרפס זוסטר).

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

השינויים בסעיפי ההתוויה והמינון מסומנים בקו תחתון. השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. העלוני המעודכנים זמינים באתר משרד הבריאות.

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פייזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,  
מרגריטה פולישצ'וק  
רוקחת ממונה  
חן מהל  
QPPV