

תאריך: 21.11.2017

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

**Xeljanz 5 mg (152-35-33973)**

שם בעל הרישום: פייזר פרמצבטיקה בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p><b>5.1 Serious Infections</b> Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in rheumatoid arthritis patients receiving XELJANZ. The most common serious infections reported with XELJANZ included pneumonia, cellulitis, herpes zoster, urinary tract infection, diverticulitis, and <b>appendicitis</b>. Among opportunistic infections, tuberculosis and other mycobacterial infections, cryptococcosis, esophageal candidiasis, pneumocystosis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus infections, BK virus infection, and <b>listeriosis</b> 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.</p> <p>Other serious infections that were not reported in clinical studies may also occur (e.g., histoplasmosis and coccidioidomycosis).</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• with chronic or recurrent infection</li> <li>• who have been exposed to tuberculosis</li> <li>• with a history of a serious or an opportunistic infection</li> <li>• who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or</li> <li>• with underlying conditions that may predispose them to infection.</li> </ul> <p>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;</p>	<p><b>5.1 Serious Infections</b> Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in rheumatoid arthritis patients receiving XELJANZ. The most common serious infections reported with XELJANZ included pneumonia, cellulitis, herpes zoster, urinary tract infection, and diverticulitis [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. Among opportunistic infections, tuberculosis and other mycobacterial infections, cryptococcosis, esophageal candidiasis, pneumocystosis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus, and BK virus 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.</p> <p>Other serious infections that were not reported in clinical studies may also occur (e.g., histoplasmosis, coccidioidomycosis, and listeriosis). 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• with chronic or recurrent infection</li> <li>• who have been exposed to tuberculosis</li> <li>• with a history of a serious or an opportunistic infection</li> <li>• who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or</li> <li>• with underlying conditions that may predispose them to infection.</li> </ul> <p>Patients should be closely monitored for</p>	<p><b>WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p>

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 discussed in Dosage Modifications due to Serious Infections and Cytopenias [see Dosage and Administration (2.2)].

#### **Tuberculosis**

Patients should be evaluated and tested for latent or active infection prior to and per applicable guidelines during administration of XELJANZ.

Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to administration of XELJANZ in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but who have risk factors for tuberculosis infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis 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 tuberculosis, including patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

Patients with latent tuberculosis should be treated with standard antimycobacterial therapy before administering XELJANZ.

#### **Viral Reactivation**

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster), were observed in clinical studies with XELJANZ. The impact of XELJANZ on chronic viral hepatitis reactivation is unknown. Patients who screened positive for hepatitis B or C were excluded from clinical trials. Screening for viral hepatitis should be performed in accordance with clinical guidelines before starting therapy with XELJANZ. The risk of herpes zoster is increased in patients treated with XELJANZ and appears to be higher in patients treated with XELJANZ in Japan and Korea.

### **5.2 Malignancy and Lymphoproliferative**

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.

#### **Tuberculosis**

Patients should be evaluated and tested for latent or active infection prior to administration of XELJANZ.

Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to administration of XELJANZ in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but who have risk factors for tuberculosis infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis 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 tuberculosis, including patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

Patients with latent tuberculosis should be treated with standard antimycobacterial therapy before administering XELJANZ.

#### **Viral Reactivation**

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster), were observed in clinical studies with XELJANZ. The impact of XELJANZ on chronic viral hepatitis reactivation is unknown. Patients who screened positive for hepatitis B or C were excluded from clinical trials. Screening for viral hepatitis should be performed in accordance with clinical guidelines before starting therapy with

## 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.

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 post-marketing 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.

## 5.5 Vaccinations

Avoid use of live vaccines concurrently with XELJANZ. The interval between live vaccinations and initiation of tofacitinib therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents.

A patient experienced dissemination of the vaccine strain of varicella zoster virus, 16 days after vaccination with live attenuated (Zostavax) virus vaccine and 2 days after treatment start with tofacitinib 5 mg twice daily. The patient was varicella virus naïve, as evidenced by no previous history of varicella infection and no anti-varicella antibodies at baseline. Tofacitinib was discontinued and the patient recovered after treatment with

XELJANZ. The risk of herpes zoster is increased in patients treated with XELJANZ and appears to be higher in patients treated with XELJANZ in Japan.

## 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.

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.

### 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.

## 5.5 Vaccinations

No data are available on the response to vaccination or on the secondary transmission of infection by live vaccines to patients receiving

<p><b>standard doses of antiviral medication.</b></p> <p>Update immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating XELJANZ therapy.</p>	<p>XELJANZ. Avoid use of live vaccines concurrently with XELJANZ.</p> <p>Update immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating XELJANZ therapy.</p>	
<p>...</p> <p><b>Other Adverse Reactions</b></p> <p>Other adverse reactions occurring in controlled and open-label extension studies included:</p> <p><b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:</b> Dyspnea, cough, sinus congestion, <b>interstitial lung disease (some fatal)</b></p> <p>...</p>	<p>...</p> <p>Other adverse reactions occurring in controlled and open-label extension studies included:</p> <p><b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:</b> Dyspnea, cough, sinus congestion</p> <p>...</p>	<p><b>ADVERSE REACTIONS</b></p>
<p><b>Data</b></p> <p><b>Human Data</b></p> <p>In the tofacitinib clinical development program in rheumatoid arthritis, birth defects and miscarriages were reported.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><b>Contraception</b></p> <p><b>Females</b></p> <p>Embryofetal toxicity including malformations occurred in embryofetal development studies in rats and rabbits [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p>Females of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment with XELJANZ and for at least 4 weeks after the last dose. Advise females to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with XELJANZ.</p> <p><b>Infertility</b></p> <p><b>Females</b></p> <p>Based on findings in rats, treatment with XELJANZ may result in reduced fertility in females of reproductive potential [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>	<p>-----</p>	<p><b>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p>

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב. שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

**הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך : 21.11.2017**

- כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).
- כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.
- קיים עלון לצרכן והוא מוגש לעדכון במקביל.
- אסמכתא לבקשה: עלון ארה"ב, **האסמכתא מצ"ב**.
- השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות בארה"ב באוגוסט 2017
- אני, הרוקח הממונה של חברת פיזור פרמצבטיקה בע"מ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.
- אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו'). במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה)

Pfizer Pharmaceuticals Israel Ltd.  
Oshrit Eshrat  
Appointed Pharmacist  
License No. 3-7135

.....

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן**  
**(מעודכן 05.2013)**

**תאריך: 21.11.2017**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:**

**Xeljanz 5 mg (152-35-33973)**

**שם בעל הרישום: פייזר פרמצבטיקה בע"מ**

**טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד!**

**ההחמרות המבוקשות**

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p><b>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:</b>  <b>לפני הטיפול בקסלג'אנס, ספר לרופא אם:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>הנך חולה בסוכרת, מחלת ריאות כרונית, איידס, או בעל מערכת חיסונית חלשה- חולים אלה בעלי סיכון גבוה יותר לסבול מזיהום.</li> <li>הנך בהריון או מתכננת להרות. לא ידוע האם קסלג'אנס עלולה להזיק לעובר. יש להשתמש באמצעי מניעה יעילים במהלך הטיפול עם קסלג'אנס ולפחות 4 שבועות לאחר נטילת המנה האחרונה.</li> </ul> <p>...</p>	<p><b>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:</b>  <b>לפני הטיפול בקסלג'אנס, ספר לרופא אם:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>הינך חולה בסוכרת, איידס, או בעל מערכת חיסונית חלשה- חולים אלה בעלי סיכון גבוה יותר לסבול מזיהום.</li> <li>הינך בהריון או מתעתדת להיכנס להריון, או במידה ונכנסת להריון במהלך הטיפול.</li> </ul> <p>...</p>	<p><b>לפני שימוש בתרופה</b></p>
<p><b>בדיקות ומעקב</b>  הרופא שלך יפנה אותך לאבחון שחפת לפני ובמהלך הטיפול. במהלך הטיפול בתרופה הרופא ינטר סימנים ותסמינים של שחפת. הרופא המטפל ידאג לביצוע בדיקות דם (הכוללות בדיקת תפקודי כבד) לפני השימוש בתרופה ובמהלך השימוש בתרופה. הרופא המטפל ידאג לבדיקת רמת הכולסטרול 4 עד 8 שבועות לאחר התחלת הטיפול בתרופה ולאחר מכן במידת הצורך.</p>	<p><b>בדיקות ומעקב</b>  לפני תחילת השימוש בתרופה, הרופא יפנה אותך לאבחון שחפת. במהלך הטיפול בתרופה הרופא ינטר סימנים ותסמינים של שחפת. הרופא המטפל ידאג לביצוע בדיקות דם (הכוללות בדיקת תפקודי כבד) לפני השימוש בתרופה ובמהלך השימוש בתרופה. הרופא המטפל ידאג לבדיקת רמת הכולסטרול בשבוע 4 ו- 8 לאחר התחלת הטיפול בתרופה ולאחר מכן במידת הצורך.</p>	<p><b>כיצד תשתמש בתרופה?</b></p>
<p>כמו בכל תרופה, השימוש בקסלג'אנס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p>...</p> <p>תופעות לוואי נוספות: שיעול, אנמיה, הקאות, כאבי בטן, דיברטיקוליטיס, התייבשות, נדודי שינה, נימול, קוצר נשימה, גודש בסינוס, מחלה בין רקמתית של הריאה, קשיי עיכול, דלקת בקיבה, בחילה, כבד שומני, פריחה, אריתמה, גרד, כאב שלד-שריר, כאבי פרקים, דלקת בגיד, נפיחות במפרקים, סרטן עור שאינו מלנומה, חום, עייפות, בצקת פריפרית.</p> <p>...</p> <p>אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.</p>	<p>כמו בכל תרופה, השימוש בקסלג'אנס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p>...</p> <p>תופעות לוואי נוספות: דלקת סימפונות, שיעול, שלבקות חוגרת, אנמיה, סחרחורת, הקאות, דלקת במערכת העיכול, כאבי בטן, אובדן תיאבון, כאבי גב, נפיחות ברגליים, בקרסוליים, בידיים ובכפות הידיים, שפעת, אי ספיקת לב.</p> <p>...</p> <p>אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.</p>	<p><b>תופעות לוואי</b></p>

**מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.**

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

**הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך: 21.11.2017**

- כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).
- כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.
- קיים עלון לרופא והוא מוגש לעדכון במקביל.
- אסמכתא לבקשה: עלון ארה"ב, האסמכתא מצ"ב.
- השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות בארה"ב באוגוסט 2017.
- אני, הרוקח הממונה של חברת פיזור פרמצבטיקה בע"מ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.
- אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו'). במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתומה): \_\_\_\_\_

Pfizer Pharmaceuticals Israel Ltd.  
Oshrit Eshar  
Appointed Pharmacist  
License No. 3-7135