

Această broșură destinată medicului prescriptor intenționează să ofere îndrumări privind tratamentul cu tofacitinib, referitoare la indicațiile terapeutice, doze și administrare, inclusiv considerații privind administrarea, instrucțiuni privind monitorizarea parametrilor de laborator, atenționări și precauții, consilierea pacienților, raportarea reacțiilor adverse și un rezumat al planului de management al riscului.

XELJANZ (tofacitinib citrat)

BROȘURA MEDICULUI PRESCRIPTOR

Ghid privind dozele, administrarea, monitorizarea tratamentului și managementul riscului

Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă (PR)

Medicamentul XELJANZ, în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide (PR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii. Medicamentul XELJANZ poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat.

Artrita psoriazică (APs)

XELJANZ în asociere cu MTX este indicat în tratamentul artritei psoriazice (APs) active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat, sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD).

Spondilita anchilozantă (SA)

Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional.

Colita ulcerativă (CU)

XELJANZ este indicat în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un medicament biologic.

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ)

XELJANZ este indicat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu DMARD.

Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Doze și mod de administrare

PR și APs

Doza recomandată pentru PR și APs, este de 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi, administrată oral. Această doză nu trebuie depășită.

Forma farmaceutică cu eliberare prelungită (PR și APs)

Pentru PR și APs, doza recomandată pentru comprimatul cu eliberare prelungită de 11 mg este de o dată pe zi, administrată pe cale orală, doză ce nu trebuie depășită. Schimbul bidirecțional între tratamentul cu XELJANZ 5 mg comprimate filmate, administrat de două ori pe zi și cel cu XELJANZ 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, administrat o dată pe zi, se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Xeljanz 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi au demonstrat echivalență farmacocinetică cu Xeljanz 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi.

SA

Doza recomandată este de tofacitinib 5 mg comprimate filmate, administrată de două ori pe zi.

Doza recomandată este de tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, administrat o dată pe zi.

CU

Tratamentul de inducție pentru CU (săptămânile 0 până la săptămâna 8, cu prelungire până la săptămâna 16, după caz)

Doza recomandată pentru CU este de 10 mg comprimate filmate, administrată pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg comprimate filmate, administrată de două ori pe zi, poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg comprimate filmate, administrată de două ori pe zi, pentru menținere. Tratamentul de inducție cu XELJANZ trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

Tratamentul de menținere pentru CU (perioada post inducție)

Doza recomandată pentru tratamentul de menținere este de tofacitinib 5 mg comprimate filmate, administrat pe cale orală de două ori pe zi.

Tofacitinib 10 mg comprimate filmate, administrate de două ori pe zi, pentru tratamentul de menținere nu este recomandat la pacienții cu colită ulcerativă care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne, cu excepția situației în care nu este disponibilă o alternativă adecvată de tratament.

Pentru pacienții cu colită ulcerativă care nu prezintă un risc crescut de TEV, MACE și afecțiuni maligne, tofacitinib 10 mg comprimate filmate, administrat pe cale orală, de două ori pe zi, poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg, comprimate filmate, de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).

Tofacitinib 10 mg comprimate filmate, administrate de două ori pe zi, pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.

La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Reluarea tratamentului în CU

Dacă tratamentul a fost întrerupt, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului cu XELJANZ. Dacă a existat o pierdere a răspunsului terapeutic, poate fi luată în considerare reinducția cu XELJANZ 10 mg, comprimate filmate, de două ori pe zi. Perioada de întrerupere a tratamentului în studiile clinice s-a prelungit până la 1 an. Eficiența poate fi redobândită după 8 săptămâni de tratament cu 10 mg comprimate filmate, administrate de două ori pe zi.

AIJ poliarticulară și APs juvenile (pacienți cu vârsta de 2 ani și peste)

Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Doza pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, se stabilește în funcție de următoarele categorii de greutate corporală:

Tabelul 1: Doza de tofacitinib pentru pacienții cu AIJ poliarticulară și APs juvenilă cu vârsta de 2 ani și peste

Greutate corporală (kg)	Regimul de dozare
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml soluție orală) de două ori pe zi
20 - < 40	4 mg (4 ml soluție orală) de două ori pe zi
≥ 40	5 mg (5 ml soluție orală sau 5 mg comprimate filmate) de două ori pe zi

Pacienții cu greutate corporală ≥ 40 kg, cărora li se administrează tofacitinib 5 ml soluție orală de două ori pe zi pot fi trecuți la tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi. Tratamentul pacienților cu greutatea corporală < 40 kg nu poate fi schimbat de la soluția orală de tofacitinib.

Tratamentul cu medicamentul XELJANZ pentru PR, APs, SA, CU și AIJ, trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul acestor boli.

Trebuie evitată administrarea medicamentului XELJANZ în asociere cu medicamente biologice și imunosupresori puternici din cauza posibilității de imunosupresie crescută și riscului crescut de infecție.

Întreruperea permanentă a dozei în SA

Datele disponibile sugerează că ameliorarea clinică în SA este observată în decurs de 16 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tofacitinib. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție la un pacient care nu prezintă nicio ameliorare clinică în acest interval de timp.

Considerații privind administrarea

Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă tofacitinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1. din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)
- tuberculoza (TBC) activă sau alte infecții grave cum sunt sepsisul sau infecțiile oportuniste
- insuficiență hepatică severă
- paciențele însărcinate sau cele care alăptează

Utilizarea la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

- Nu este necesară ajustarea dozei, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

- Având în vedere riscul crescut de infecții grave, infarct miocardic și afecțiuni maligne asociate cu XELJANZ la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, XELJANZ trebuie administrat la acești pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Pacienții cu insuficiență renală

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min).
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min): doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în cazul funcției renale normale este de 5 mg de două ori pe zi sau 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi (indicat pentru PR, APs, SA). La pacienții cu colită ulcerativă, doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată pentru funcție renală normală este de 10 mg de două ori pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă ar trebui să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă.

Pacienții cu insuficiență hepatică

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh A).
- Insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh B): doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în cazul funcției hepatice normale este de 5 mg de două ori pe zi sau 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi (indicat pentru PR, APs, SA). La pacienții cu colită ulcerativă, doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în situația unei funcții hepatice normale este de 10 mg de două ori pe zi.
- Medicamentul XELJANZ nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh C).

Pacienții copii și adolescenți

Siguranța și eficiența tofacitinib la copii cu vârsta mai mică de 2 ani cu AIJ poliarticulară și APs juvenilă nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficiența tofacitinib la copii cu vârsta sub 18 ani, în alte indicații (de exemplu, colită ulcerativă) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Numai pentru pacienții copii și adolescenți: datele disponibile sugerează că ameliorarea clinică este observată în decurs de 18 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tofacitinib. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție la un pacient care nu prezintă nicio ameliorare clinică în acest interval de timp.

Sarcina și alăptarea

- Utilizarea medicamentului XELJANZ în timpul sarcinii este contraindicată.
- Utilizarea medicamentului XELJANZ în timpul alăptării este contraindicată.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie instruite să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu medicamentul XELJANZ și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Înainte de administrarea medicamentului XELJANZ

- Discutați cu pacienții despre riscurile tratamentului, utilizând **cardul de avertizare al pacientului și lista de verificare la inițierea tratamentului cu XELJANZ** (a se vedea lista anexată pentru mai multe detalii).

Tofacitinib trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate la pacienții:

- cu vârsta de 65 de ani și peste;
- cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum sunt fumătorii pentru o perioadă îndelungată, atât cei actuali, cât și cei care au fumat în trecut);
- cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiuni maligne curente sau antecedente de afecțiuni maligne)

- Având în vedere riscul crescut de infecții grave, infarct miocardic, afecțiuni maligne și mortalitate de orice cauză, asociate cu tofacitinib la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, tofacitinib trebuie administrat la acești pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.
- Utilizați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV
- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere nu este recomandat pacienților cu colită ulcerativă care prezintă factori de risc cunoscuți pentru TEV, MACE și afecțiuni maligne, cu excepția situației în care nu este disponibilă o alternativă adecvată de tratament.
- Priviți cu atenție riscurile și beneficiile asociate tratamentului în cazul pacienților cu un risc crescut de dezvoltare a infecțiilor grave, inclusiv pacienții:
 - cu infecții recurente
 - care au fost expuși la TBC
 - cu antecedente de infecții grave sau oportuniste
 - care au locuit sau au călătorit în zone cu TBC endemică sau micoze endemice
 - cu afecțiuni preexistente care îi pot predispute la infecții, cum este diabetul zaharat
- Evaluați și testați pacientul pentru TBC latentă sau activă. Pacienții cu TBC latentă trebuie tratați cu tratament tuberculostatic standard, înainte de administrarea medicamentului XELJANZ.
- Înainte de inițierea tratamentului se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții cu AIJ poliarticulară și APs juvenilă, să aibă efectuate toate imunizările, în concordanță cu recomandările curente de vaccinare. În studiile clinice efectuate cu XELJANZ s-au observat reactivarea virală și cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster). Riscul pentru herpes zoster pare să fie mai mare la pacienții japonezi și coreeni tratați cu Xeljanz.
- Screening-ul pentru hepatita virală trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice.
- Evaluați factorii de risc cardiovascular ai pacientului, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, la pacienții fumători pentru o perioadă îndelungată, atât cei actuali, cât și cei care au fumat în trecut și la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau cu alți factori de risc cardiovascular.
 - Utilizați tofacitinib numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

- Evaluați factorii de risc pentru neoplazie ai pacientului, inclusiv la pacienții cu vârstă de 65 de ani și peste, la fumătorii pentru o perioadă îndelungată, atât cei actuali, cât și cei care au fumat în trecut și la cei cu alți factori de risc pentru afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiune malignă curentă sau antecedente de afecțiune malignă, altele decât cancerul de piele non melanom tratat cu succes)
 - Utilizați tofacitinib numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.
- Verificați parametrii de laborator ai pacienților, cum sunt numărul de limfocite, numărul de neutrofile, concentrația serică a hemoglobinei, concentrația serică de lipide și transaminaze hepatice. Nu este recomandată inițierea tratamentului la pacienții cu:
 - Valoare scăzută a numărului absolut de limfocite (<750 celule / mm^3)
 - Valoare scăzută a numărului absolut de neutrofile (<1000 celule / mm^3 la pacienții adulți și <1200 celule/ mm^3 la pacienții copii și adolescenți)
 - Valoare scăzută a concentrației serice de hemoglobină (<9 g/dl la pacienții adulți și <10 g/dl la pacienții copii și adolescenți)

Pacienții aflați în tratament cu medicamentul XELJANZ trebuie să primească un card de avertizare al pacientului. Un număr adecvat de carduri va fi oferit medicilor prescriptori (prin canalele de distribuție locale ale companiei Pfizer) pentru distribuirea către pacienți. Exemplare suplimentare pot fi descărcate de pe site-ul web dedicat medicilor prescriptori (vezi secțiunea „Comunicarea riscului” pentru mai multe informații). **Pacienții trebuie sfătuiți să păstreze la ei acest card timp de cel puțin 2 luni după administrarea ultimei doze de XELJANZ.**

Monitorizarea parametrilor de laborator:

Parametrul de laborator	Monitorizare de rutină	Valoare de laborator	Acțiuni recomandate
Nr. limfocite (NAL)	Inițial și la fiecare 3 luni	Mai mare sau egală cu 750 celule/ mm^3	Doza trebuie menținută.
		Între 500 și 750 celule/ mm^3 (confirmată prin testare repetată)	Doza trebuie redusă sau întreruptă temporar. Pentru pacienții cărora li se administrează XELJANZ 5 mg de două ori pe zi sau 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Pentru pacienții cu colită ulcerativă cărora li se administrează XELJANZ 10 mg de două ori pe zi, doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi. Atunci când NAL este mai mare de 750 celule/ mm^3 , tratamentul trebuie reluat, în funcție de starea clinică.
		Mai mică de 500 celule/ mm^3 (confirmată prin testare repetată)	Administrarea trebuie întreruptă definitiv.

Parametrul de laborator	Monitorizare de rutină	Valoare de laborator	Acțiuni recomandate
Nr. neutrofile (NAN)	Inițial, după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni	NAN mai mare de 1000 celule/mm ³	Doza trebuie menținută.
		NAN 500–1000 celule/mm ³ (confirmată prin testare repetată)	Pentru scăderi persistente în acest interval, doza trebuie redusă sau întreruptă temporar. Pentru pacienții cărora li se administrează XELJANZ 5 mg de două ori pe zi sau 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi, doza trebuie întreruptă temporar. Pentru pacienții cu colită ulcerativă cărora li se administrează XELJANZ 10 mg de două ori pe zi, doza de tofacitinib trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi. Atunci când NAN este mai mare de 1000 celule/mm³, tratamentul trebuie reluat, în funcție de starea clinică.
		NAN mai mic de 500 celule/mm ³ (confirmată prin testare repetată)	Administrarea trebuie întreruptă definitiv.
Concentrație serică a hemoglobinei	Inițial, după 4 până la 8 săptămâni de tratament și, ulterior, la fiecare 3 luni	Scădere mai mică sau egală cu 2 g/dl și valoarea hemoglobinei mai mare sau egală cu 9,0 g/dl	Doza trebuie menținută.
		Scădere mai mare de 2 g/dl sau valoarea hemoglobinei mai mică de 8,0 g/dl (confirmată prin testare repetată)	Administrarea trebuie întreruptă temporar până la normalizarea valorilor hemoglobinei.
Profil lipidic	După 8 săptămâni de tratament	Conform recomandărilor din ghidurile clinice	Pacienții trebuie tratați în conformitate cu recomandările clinice în tratamentul hiperlipidemiei.
Concentrație serică a transaminazelor hepatice	Monitorizare de rutină	Conform recomandărilor din ghidurile clinice	După inițiere, se recomandă monitorizarea de rutină a testelor hepatice și investigarea promptă a cauzelor de creștere a concentrației transaminazelor, pentru a identifica o posibilă afectare hepatică indusă de medicament.

NAL=număr absolut de limfocite; **NAN**=număr absolut de neutrofile;

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Asocierea cu alte tratamente

- Medicamentul XELJANZ nu a fost studiat și utilizarea sa trebuie evitată în asociere cu terapii biologice cum sunt antagoniștii factorului de necroză tumorală (TNF), antagoniștii de receptor al interleukinei (IL)-1R, antagoniștii de receptor IL-6R, anticorpii monoclonali anti-CD20, antagoniștii de IL-17, antagoniștii de IL-12/IL-23, anti-integrinele și modulatorii selectivi ai co-stimulării și imunosupresorii puternici cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina și tacrolimus, din cauza posibilității de imunosupresie crescută și riscului crescut de infecție
- În studiile clinice efectuate pentru PR s-a înregistrat o incidență mai mare a reacțiilor adverse pentru asocierea XELJANZ cu MTX, comparativ cu utilizarea medicamentului XELJANZ în monoterapie.

Utilizarea la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste

Având în vedere riscul crescut de infecții grave, infarct miocardic, afecțiuni maligne și mortalitate de orice cauză asociate cu XELJANZ la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, XELJANZ trebuie administrat la acești pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Tromboembolism venos (TEV)

La pacienții tratați cu XELJANZ au fost observate evenimente grave de tip tromboembolism venos (TEV), incluzând embolism pulmonar (EP), dintre care unele au fost letale și tromboză venoasă profundă (TVP). Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observat un risc crescut de TEV, dependent de doză, la pacienții tratați cu XELJANZ, comparativ cu inhibitori de TNF. Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele cazuri de EP au dus la deces.

XELJANZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, independent de indicație sau de dozaj.

Pentru pacienții cu PR cu factori cunoscuți de risc pentru TEV, se va lua în considerare testarea valorilor D-dimerilor după aproximativ 12 luni de tratament. Dacă rezultatul testului pentru D-dimeri este $\geq 2 \times$ LSN, trebuie confirmat faptul că beneficiile clinice depășesc riscurile, înainte de a se lua o decizie privind continuarea tratamentului cu tofacitinib.

Factorii de risc pentru TEV includ:

- TEV în antecedente
- Pacienți supuși intervențiilor chirurgicale majore
- Imobilitate
- Infarct miocardic (în intervalul anterior de trei luni)
- Insuficiență cardiacă

- Utilizarea de contraceptive hormonale combinate sau terapie de substituție hormonală
- Tulburare de coagulare congenitală
- Afecțiuni maligne.

Trebuie avuți de asemenea în vedere factori de risc suplimentari pentru TEV, cum sunt vârsta, obezitatea (IMC ≥ 30), diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, statusul de fumător. Pacienții trebuie reevaluați periodic în timpul tratamentului cu tofacitinib, pentru a monitoriza modificările în ceea ce privește riscul de TEV.

Pentru îndrumări suplimentare cu privire la factorii de risc pentru TEV, vă rugăm să consultați ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru diagnosticul și managementul emboliei pulmonare acute: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

XELJANZ 10 mg comprimate filmate, administrate de două ori pe zi, pentru tratamentul de menținere nu este recomandat la pacienții cu colită ulcerativă care prezintă factori de risc cunoscuți pentru TEV, cu excepția situației în care nu este disponibilă o alternativă adecvată de tratament.

Pacienții trebuie sfătuiți cu privire la potențialele simptome ale TEV și să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă aceste simptome.

Evaluați prompt pacienții cu semne și simptome de TEV și întrerupeți tofacitinib la pacienții cu suspiciune de TEV, independent de doză sau indicație.

Infecții grave

La pacienții cărora li se administrează tofacitinib au fost raportate infecții grave și uneori letale, cauzate de agenți patogeni bacterieni, micobacterieni, fungici invazivi, virali sau alți agenți patogeni oportuniști.

- Cele mai frecvente infecții grave raportate la utilizarea medicamentului XELJANZ au fost pneumonie, celulită, herpes zoster, infecții ale tractului urinar, diverticulită și apendicită. Dintre infecțiile oportuniste, au fost raportate: TBC și alte infecții micobacteriene, infecție cu cryptococcus, histoplasmoză, candidoză esofagiană, herpes zoster multidermatomeric, infecție cu citomegalovirus, infecții cu virus BK și listerioză. Unii pacienți au prezentat mai curând o formă diseminată de boală decât una localizată și li s-au administrat frecvent, concomitent, agenți imunomodulatori precum MTX sau corticosteroizi, care predispun la infecții, suplimentar față de afecțiunile de bază (PR și APs). De asemenea, pot apărea alte infecții grave, neraportate în studiile clinice (de exemplu, coccidiomicoză). Riscul de infecții oportuniste este mai mare în regiunile geografice asiatice.
- Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție în timpul și după tratamentul cu medicamentul XELJANZ. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, o infecție oportunistă sau sepsis. Un pacient care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu medicamentul XELJANZ trebuie testat prompt și complet, corespunzător unui pacient imunocompromis; trebuie inițiat tratamentul antimicrobian corespunzător și pacientul trebuie atent monitorizat.

- Se recomandă precauție la administrarea medicamentului XELJANZ la următorii pacienți:
 - Pacienți vârstnici sau diabetici, care prezintă, în general, o incidență crescută a infecțiilor
 - Pacienți cu antecedente de boală cronică pulmonară, mai predispuși la infecții
 - Pacienți cu limfopenie

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, XELJANZ trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Tuberculoză

- Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie luate în considerare înainte de inițierea medicamentului XELJANZ la pacienții:
 - care au fost expuși la TBC
 - care au locuit sau au călătorit în zone cu TBC endemic sau cu micoze endemice
- Pacienții trebuie evaluați și testați pentru depistarea unei infecții latente sau active, înaintea și în timpul administrării medicamentului XELJANZ, în conformitate cu recomandările clinice.

Reactivarea virală

- În studiile clinice efectuate cu medicamentul XELJANZ s-au observat reactivarea virală și cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster). La pacienții tratați cu medicamentul XELJANZ, incidența herpes zoster pare să fie crescută la:
 - pacienții japonezi și coreeni.
 - pacienții cu un număr absolut de limfocite (NAL) mai mic de 1000 celule/mm³.
 - pacienții cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice.
 - pacienții cu colită ulcerativă tratați cu 10 mg comprimate filmate, administrate de două ori pe zi.

Evenimente adverse cardiovasculare majore (inclusiv infarct miocardic, IM)

La pacienții cărora li s-a administrat XELJANZ, au fost observate evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE).

Într-un studiu clinic randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a infarctului miocardic la pacienții tratați cu XELJANZ comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF.

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, la pacienții fumători pentru o perioadă îndelungată, atât cei actuali, cât și cei care au fumat în trecut și la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice sau cu alți factori de risc cardiovascular, tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Pacienții trebuie informați despre cum să recunoască potențialele simptome de IM și să solicite prompt asistență medicală dacă prezintă astfel de simptome.

Afecțiuni maligne și tulburarea limfoproliferativă

- Tofacitinib poate să afecteze sistemul imunitar al gazdei, de apărare împotriva afecțiunilor maligne
- Într-un studiu clinic randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a afecțiunilor maligne, în special a cancerului de piele non-melanom (CPNM), a cancerului pulmonar și a limfomului, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF.
- În alte studii clinice și după punerea pe piață au fost observate, de asemenea, cancerul de piele non melanom (CPNM), cancere pulmonare și limfoame la pacienții tratați cu tofacitinib.
- În studiile clinice și după punerea pe piață au fost observate alte afecțiuni maligne inclusiv, dar nu limitat la, cancer mamar, melanom, cancer de prostată și cancer pancreatic.
- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, la pacienții fumători pentru o perioadă îndelungată, atât cei actuali, cât și cei care au fumat în trecut și la pacienții cu alți factori de risc pentru afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiune malignă curentă sau antecedente de afecțiuni maligne, altele decât cancerul de piele non-melanom tratat cu succes), tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.
- Se recomandă examinarea periodică a pielii în cazul pacienților care prezintă un risc crescut pentru cancer de piele.

Boala pulmonară interstițială

- La pacienții tratați cu medicamentul XELJANZ, în studiile clinice efectuate pentru PR și după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (dintre care unele letale), deși rolul inhibării Janus kinazei (JAK) în aceste evenimente nu este cunoscut. Se știe că pacienții asiatici cu PR prezintă risc mai mare de boală pulmonară interstițială și, de aceea, la tratarea acestor pacienți trebuie manifestată precauție.

Perforații gastrointestinale

- În studiile clinice au fost raportate cazuri de perforație gastrointestinală, deși nu este cunoscut rolul inhibării JAK în aceste evenimente.
- Medicamentul XELJANZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc crescut de perforații gastrointestinale (de exemplu, pacienții cu antecedente de diverticulită și pacienții care utilizează concomitent corticosteroizi și/sau medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene). Pacienții cu debut de semne și simptome abdominale trebuie evaluați prompt, pentru identificarea precoce a perforației gastrointestinale.

Vaccinări

- Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul XELJANZ se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții cu AIJ poliarticulară și APs juvenilă, să aibă toate imunizările la zi, în concordanță cu ghidurile curente de vaccinare.
- Nu se recomandă ca vaccinurile cu virusuri vii să fie administrate în același timp cu medicamentul XELJANZ. Decizia de a utiliza vaccinuri cu virusuri vii înainte de tratamentul

cu medicamentul XELJANZ trebuie să țină seama de gradul de imunosupresie preexistentă al fiecărui pacient.

- Trebuie luată în considerare vaccinarea profilactică împotriva herpes zoster, în acord cu ghidurile de vaccinare. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu PR cu evoluție îndelungată, cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe DMARD biologice. Dacă se administrează vaccin zosterian cu virus viu, el trebuie administrat numai la pacienții cu antecedente cunoscute de varicelă sau seropozitivi pentru virusul varicelo-zosterian (VZV). Dacă antecedentele de varicelă sunt considerate îndoielnice sau nesigure, se recomandă testarea pentru anticorpi anti-VZV.
- Imunizarea cu vaccinuri cu virusuri vii trebuie să aibă loc cu cel puțin 2 săptămâni, preferabil cu 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul XELJANZ sau conform ghidurilor curente de vaccinare referitoare la medicamentele imunomodulatoare.

**PENTRU DETALII SUPLIMENTARE DE PRESCRIERE A MEDICAMENTULUI XELJANZ,
VĂ RUGĂM SĂ CONSULTAȚI REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI.**

Consilierea pacientului

Este important să discutați cu pacientul dumneavoastră sau, în cazurile în care se aplică, cu aparținătorul acestuia, despre riscurile asociate utilizării tofacitinib.

Cardul de avertizare al pacientului a fost dezvoltat pentru a ajuta pacienții să înțeleagă riscurile asociate cu administrarea medicamentului XELJANZ și a le reaminti să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă orice semne și simptome de reacții adverse, enumerate.

Este important ca medicul să:

- ofere *Cardul de avertizare al pacientului* oricărui pacient aflat în tratament cu XELJANZ.
- reamintească pacienților să utilizeze *Cardul de avertizare al pacientului*.
- discute riscurile cu fiecare pacient și să se asigure că pacientul a înțeles potențialele riscuri asociate tratamentului.
- se asigure că pacienții păstrează *Cardul de avertizare* la ei, în special când se prezintă la medic și/sau la serviciul de urgență.

Trebuie să reamintiți pacienților să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă oricare dintre următoarele semne și simptome:

- Scurtare bruscă a respirației sau dificultăți de respirație, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflare a picioarelor sau brațelor, durere sau sensibilitate a picioarelor, roșeață sau paloare la nivelul picioarelor sau brațelor, în timp ce ia XELJANZ, deoarece acestea pot fi semne ale unui cheag în plămâni sau vene.
- Posibile simptome de reacții alergice, cum sunt: senzație de constricție toracică, respirație șuierătoare, amețelă severă sau stare de confuzie ușoară, edemul buzelor, limbii sau gâtului, prurit sau erupție cutanată tranzitorie la momentul administrării XELJANZ sau la scurt timp după aceasta.
- Simptome de infecție, cum sunt febră, tuse persistentă, pierdere în greutate sau oboseală excesivă.
- Simptome de herpes zoster, cum sunt erupție cutanată sau vezicule dureroase.
- A avut contact apropiat cu o persoană cu TBC.
- Durere sau senzație de apăsare severă în piept (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului și spatelui), dificultăți de respirație, transpirație rece, stare de confuzie ușoară sau amețelă bruscă, deoarece acestea pot fi semne ale unui atac de cord.
- Observă orice formațiune nouă pe piele sau modificări ale alunițelor sau petelor existente
- Simptome de boală pulmonară interstițială, cum este scurtarea respirației.
- Semne și simptome abdominale, cum sunt durere gastrică, durere abdominală, prezența sângelui în scaun sau orice modificare a tranzitului intestinal însoțită de febră.
- Prezintă icter, greață sau vărsături.
- Sunt programați la vaccinare. Anumite tipuri de vaccinuri nu trebuie administrate în cursul tratamentului cu XELJANZ.
- Rămân gravide sau intenționează să rămână gravide.

Pentru a comanda mai multe exemplare ale *Cardului de avertizare al pacientului*, vă rugăm să apelați numărul de telefon **021.207.28.00** sau să accesați site-ul web <http://www.tofacitinib-rmp.ro>.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Xeljanz, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/ Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: +4 021 317 11 00

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Pfizer Romania SRL

Willbrook Platinum Business and Convention Center

Șos. București-Ploiești 172-176, Clădirea B, et. 5, sect. 1, 013686-București

e-mail: ROU.AEReporting@pfizer.com

Tel: +40 21 207 28 00

Fax: +40 21 207 28 06

Planul de management al riscului (PMR)

Un sistem de management al riscului, descris în planul de management al riscului (PMR) este un set de activități și intervenții de farmacovigilență solicitat de către Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) pentru a se asigura că beneficiile administrării medicamentului depășesc riscurile.

PMR pentru medicamentul XELJANZ este dezvoltat:

- Pentru a identifica, caracteriza, preveni sau reduce la minim riscurile legate de tratamentul cu medicamentul XELJANZ, inclusiv evaluarea eficacității acestor activități și intervenții

Comunicarea riscului

Compania Pfizer a colaborat cu EMA la dezvoltarea unui pachet de materiale educaționale, pentru a comunica riscurile asociate administrării medicamentului XELJANZ, descrise în Rezumatul caracteristicilor produsului și măsurile de reducere la minimum a acestora. Acesta include următoarele materiale:

- Cardul de avertizare al pacientului
- Broșura medicului prescriptor
- Lista de verificare la inițierea tratamentului, destinată medicului prescriptor
- Lista de verificare pentru tratamentul de întreținere, destinată medicului prescriptor

Două liste de verificare: la inițierea terapiei și în timpul tratamentului cu medicamentul XELJANZ, au fost elaborate pentru dumneavoastră. Acestea intenționează să vă reamintească riscurile asociate cu utilizarea XELJANZ, precum și investigațiile recomandate înainte și în timpul tratamentului cu acest medicament.

Site-ul web dedicat medicului prescriptor pentru Xeljanz (tofacinib citrat)

Toate materialele educaționale, inclusiv Cardul de avertizare al pacientului și listele de verificare (pentru tratamentul de inițiere/în timpul tratamentului), sunt disponibile la adresa <http://www.tofacitinib-rmp.ro>. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să accesați site-ul web utilizând următoarele date de acces:

NUME DE UTILIZATOR: PFIZER
PAROLĂ: tofacitinib

Evaluarea continuă a riscului

PR

Pentru caracterizarea continuă a riscurilor asociate cu administrarea medicamentului XELJANZ în tratamentul poliartritei reumatoide (PR), Pfizer s-a angajat să participe la 4 registre europene privind PR: din Marea Britanie (BSRBR), din Germania (RABBIT), din Suedia (ARTIS) și din Spania (BIOBADASER).

Scopul studiilor de monitorizare prin intermediul registrului este de a colecta date suplimentare, longitudinale, de siguranță, din practica clinică privind utilizarea medicamentului XELJANZ la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Medicii din aceste țări pot afla mai multe despre aceste registre la următoarele date de contact:

- **BSRBR:** <http://www.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>

CU

Pentru a continua caracterizarea riscurilor asociate utilizării medicamentului XELJANZ în tratamentul CU, Pfizer s-a angajat să participe într-un studiu prospectiv non-intervențional de supraveghere activă, utilizând registre europene pentru CU, inclusiv unul în Suedia (Registrul Suedez pentru boli inflamatorii intestinale [SWIGREG]) și unul la nivel European (UR-CARE [Registrele Unite pentru Evaluare și Cercetare Clinică]).

Scopul acestor studii active de monitorizare este de a înțelege și caracteriza în continuare profilul de siguranță al XELJANZ, în cadrul practicii clinice la pacienții cu colită ulcerativă. Acesta va include o sub-analiză a profilului de siguranță la pacienții tratați cu XELJANZ 10 mg de două ori pe zi, terapie de întreținere.

Medicii din aceste țări pot afla mai multe despre aceste registre la următoarele date de contact:

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

AIJ

Pentru caracterizarea continuă a riscurilor asociate cu administrarea medicamentului XELJANZ în tratamentul AIJ, Pfizer s-a angajat să participe la 4 registre europene, incluzând două în Germania [Registrul German pentru tratamentul cu Biologice în Reumatologia Pediatrică (registrul BiKeR) și registrul pentru Urmărirea tratamentului pe termen lung cu Metotrexat/Biologice pentru Artrita Juvenilă (registrul JuMBO)], unul în Suedia (Registrul Național Suedez pentru asistență medicală) și unul în Marea Britanie (Registrul tratamentelor Biologice pentru AIJ al UK).

Scopul studiilor de monitorizare din registre este de a colecta informații suplimentare longitudinale privind profilul de siguranță în practica clinică, cu privire la utilizarea Xeljanz la pacienții cu artrita idiopatică juvenilă poliarticulară și artrită psoriazică juvenilă.

Medicii din aceste țări pot afla mai multe despre aceste registre la următoarele date de contact:

- **BiKeR:** www.biker-register.de
- Registrul tratamentelor Biologice pentru AIJ din Marea Britanie: <https://sites.manchester.ac.uk/bcrdbspar/>

Dacă aveți întrebări, vă rugăm să contactați departamentul de Informații medicale al companiei Pfizer la adresa MedicalInformationRomania@pfizer.com sau să accesați site-ul web dedicat la adresa <http://www.tofacitinib-rmp.ro>.



Pfizer România SRL
Willbrook Platinum Business and Convention Center
Șos. București-Ploiești 172-176, corp B, etaj 5, sector 1, 013686, București
Tel: +40 21 207 28 00, Fax: +40 21 207 28 01