XELJANZ® (tofacitinib citrato)

# GUIDA PER I PRESCRITTORI DI XELJANZ

**Guida per il dosaggio, la somministrazione, il monitoraggio e la gestione del rischio**

Versione 04 - Data di approvazione AIFA: 17/03/2023

*Questa Guida per i prescrittori costituisce un orientamento diretto ai medici che prescrivono tofacitinib, per quanto riguarda indicazioni terapeutiche, dosaggio e somministrazione, incluse indicazioni per la somministrazione, istruzioni per il monitoraggio dei parametri di laboratorio, precauzioni e avvertenze, consigli da fornire ai pazienti, segnalazione degli eventi avversi e sintesi del piano di gestione del rischio.*

# XELJANZ® (tofacitinib) GUIDA PER I PRESCRITTORI

## Guida per il dosaggio, la somministrazione, il monitoraggio e la gestione del rischio

### Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

XELJANZ in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia.
XELJANZ può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.

Artrite psoriasica

XELJANZ in associazione con MTX è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD).

Spondilite anchilosante

XELJANZ è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante (SA) attiva che hanno risposto in modo inadeguato alla terapia convenzionale.

Colite Ulcerosa

XELJANZ è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con colite ulcerosa (CU) attiva da moderata a grave che hanno risposto in modo inadeguato, hanno mostrato una perdita di risposta o sono intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

XELJANZ è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare in fase attiva (poliartrite con fattore reumatoide positivo [RF+] o negativo [RF-] e oligoartrite estesa) e dell'artrite psoriasica (PsA) giovanile in pazienti di età pari o superiore a 2 anni, che hanno risposto in modo inadeguato alla precedente terapia con DMARD.
Tofacitinib può essere somministrato in associazione con MTX o in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

## Posologia e modo di somministrazione

### AR e PsA

La posologia raccomandata per AR e PsA è 5 mg compresse rivestite con film somministrati per via orale due volte al giorno. Tale dose non deve essere superata.

Formulazione a rilascio prolungato (AR e PsA)

Il dosaggio raccomandato per AR e Psa è di 11 mg compresse a rilascio prolungato somministrate per via orale una volta al giorno. Tale dose non deve essere superata. Il trattamento con XELJANZ 5 mg compresse rivestite con film per via orale due volte al giorno può essere alternato a XELJANZ 11 mg compresse a rilascio prolungato una volta al giorno il giorno successivo all'ultima dose dell'altro trattamento. XELJANZ 11 mg compresse a rilascio prolungato una volta al giorno ha dimostrato equivalenza farmacocinetica a XELJANZ 5 mg compresse rivestite con film due volte al giorno.

### SA

La dose raccomandata di tofacitinib è di 5 mg somministrati due volte al giorno.
La dose raccomandata per la compressa a rilascio prolungato da 11 mg è di una compressa somministrata una volta al giorno.

### CU

Trattamento di induzione per CU (settimane da 0 a 8, con estensione alla settimana 16, se necessario)

La dose raccomandata per il trattamento della CU è 10 mg compresse rivestite con film somministrate per via orale due volte al giorno per la fase di induzione della durata di 8 settimane. Nei pazienti che non hanno avuto benefici terapeutici adeguati nelle 8 settimane, la dose di induzione di 10 mg compresse rivestite con film somministrate due volte al giorno può essere estesa per ulteriori 8 settimane (16 settimane totali), seguite da 5 mg compresse rivestite con film due volte al giorno per la fase di mantenimento. La terapia di induzione con XELJANZ deve essere interrotta in tutti i pazienti che non mostrano alcun segno di beneficio terapeutico entro la settimana 16.

Trattamento di mantenimento per CU (periodo post-induzione)

La dose raccomandata per il trattamento di mantenimento è tofacitinib 5 mg compresse rivestite con film somministrate per via orale due volte al giorno.

Tofacitinib 10 mg compresse rivestite con film somministrato due volte al giorno per il trattamento di mantenimento non è raccomandato nei pazienti affetti da CU che presentano fattori di rischio noti per tromboembolismo venoso (TEV), eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e tumori maligni, a meno che non esista alcun trattamento alternativo adeguato.

Nei pazienti affetti da CU che non presentano un rischio aumentato di TEV, MACE e tumori maligni, può essere preso in considerazione tofacitinib 10 mg per via orale due volte al giorno se il paziente manifesta una riduzione della risposta a tofacitinib 5 mg compresse rivestite con film due volte al giorno e ha fallito la risposta a opzioni di trattamento alternative per la colite ulcerosa, come il trattamento con un inibitore del fattore di necrosi tumorale (inibitore del TNF). Tofacitinib 10 mg compresse rivestite con film due volte al giorno per il trattamento di mantenimento deve essere usato per la durata più breve possibile. Deve essere somministrata la dose più bassa possibile che sia efficace per il mantenimento della risposta.

*Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con XELJANZ, i corticosteroidi possono essere ridotti e/o sospesi secondo lo standard di cura.*

Ripresa del trattamento in CU

Se la terapia viene interrotta, si può considerare la ripresa del trattamento con XELJANZ. Se c'è stata una perdita di risposta, può essere presa in considerazione la reinduzione con XELJANZ 10 mg compresse rivestite con film due volte al giorno. Il periodo di interruzione del trattamento negli studi clinici è stato esteso fino a 1 anno. L'efficacia può essere riguadagnata tramite 8 settimane di terapia con 10 mg compresse rivestite con film due volte al giorno.

JIA poliarticolare e PsA giovanile (pazienti di età pari o superiore a 2 anni)

Tofacitinib può essere somministrato in associazione con metotrexato (MTX) o in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

La dose raccomandata nei pazienti di età pari o superiore a 2 anni si basa sulle seguenti categorie di peso:

**Tabella 1: Dose di tofacitinib per pazienti con JIA poliarticolare e PsA giovanile di età pari o superiore a due anni**

| Peso corporeo (kg) | Posologia |
|---|---|
| 10 - < 20 | 3,2 mg (3,2 ml di soluzione orale) due volte al giorno |
| 20 - < 40 | 4 mg (4 ml di soluzione orale) due volte al giorno |
| ≥ 40 | 5 mg (5 ml di soluzione orale o 5 mg compressa rivestita con film) due volte al giorno |

I pazienti che pesano ≥ 40 kg trattati con tofacitinib 5 ml soluzione orale due volte al giorno possono passare a tofacitinib 5 mg compresse rivestite con film due volte al giorno. I pazienti che pesano < 40 kg non possono abbandonare la soluzione orale di tofacitinib per passare alle compresse rivestite con film.

Il trattamento con XELJANZ dei pazienti affetti da AR, PsA, SA CU e JIA deve essere iniziato e seguito da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di queste rispettive condizioni.

L'uso di XELJANZ in associazione con agenti biologici e immunosoppressori potenti deve essere evitato a causa del possibile aumento dell'immunosoppressione e dell'aumentato rischio di infezione.

Sospensione del trattamento nella SA

I dati disponibili suggeriscono che un miglioramento clinico si osserva nella SA entro 16 settimane dall'inizio del trattamento con tofacitinib. La prosecuzione della terapia deve essere attentamente riconsiderata in un paziente che non presenta miglioramenti clinici entro tale periodo.

## Indicazioni per la somministrazione

### Controindicazioni

– ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);
– tubercolosi (TB) attiva o altre infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche;
– compromissione epatica grave;
– gravidanza e allattamento.

## Uso in popolazioni particolari

**Anziani**

- Non è necessario alcun aggiustamento di dose in pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Sono disponibili dati limitati in pazienti di età pari o superiore ai 75 anni.
- In considerazione dell'aumento del rischio di infezioni gravi, infarto miocardico e tumori maligni con XELJANZ in pazienti di età superiore a 65 anni, XELJANZ deve essere usato in questi pazienti solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

**Pazienti con compromissione renale**

- Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min): la dose deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno quando la dose indicata in presenza di una funzionalità renale normale è di 5 mg due volte al giorno o 11 mg a rilascio prolungato una volta al giorno (indicato per AR). La dose deve essere ridotta a 5 mg due volte al giorno quando la dose indicata in presenza di una funzionalità renale normale è di 10 mg due volte al giorno in pazienti con CU. La dose nei pazienti con compromissione renale grave deve rimanere ridotta anche dopo l'emodialisi.

**Pazienti con compromissione epatica**

- Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) non è necessario alcun aggiustamento della dose.
- Insufficienza epatica moderata (Child Pugh B): la dose deve essere ridotta a 5 mg una volta al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità epatica è di 5 mg due volte al giorno o 11 mg a rilascio prolungato una volta al giorno (indicato per AR). La dose deve essere ridotta a 5 mg due volte al giorno quando la dose indicata in presenza di una normale funzionalità epatica è di 10 mg due volte al giorno in pazienti con CU.
- XELJANZ non deve essere utilizzato nei pazienti con compromissione epatica grave (Child Pugh C).

**Pazienti pediatrici**

- La sicurezza e l'efficacia di XELJANZ nei bambini di età inferiore a 2 anni con JIA poliarticolare e PsA giovanile non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.
- La sicurezza e l'efficacia di tofacitinib nei bambini di età inferiore a 18 anni con altre indicazioni (ad es. colite ulcerosa) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

*Solo nei pazienti pediatrici:*

- i dati disponibili suggeriscono che un miglioramento clinico si osserva in 18 settimane dall'inizio del trattamento con tofacitinib. La prosecuzione della terapia deve essere attentamente riconsiderata in un paziente che non presenta miglioramenti clinici entro tale periodo.

**Gravidanza e allattamento**

- L'uso di XELJANZ durante la gravidanza è controindicato.
- L'uso di XELJANZ durante l'allattamento al seno è controindicato.

**Donne in età fertile**

- Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con XELJANZ e per almeno 4 settimane dopo l'assunzione dell'ultima dose.

## Prima di somministrare XELJANZ

- Esaminare i rischi con i pazienti avvalendosi della **scheda d'allerta per il paziente** e della **checklist per l'inizio del trattamento con XELJANZ** (per maggiori dettagli, consultare la checklist allegata).

Tofacitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni;
- con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come i fumatori o coloro che hanno fumato in passato per lungo tempo);
- con fattori di rischio per tumori maligni (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno).

- In considerazione dell'aumento del rischio di infezioni gravi, infarto miocardico, tumori maligni e mortalità per tutte le cause con tofacitinib in pazienti di età superiore a 65 anni, tofacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.
- Utilizzare con cautela nei pazienti con fattori di rischio per TEV.
- Tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento non è raccomandato nei pazienti affetti da CU che presentano fattori di rischio noti di TEV, MACE e tumori maligni, a meno che non esista alcun trattamento alternativo adeguato.
- Prendere attentamente in considerazione rischi e benefici del trattamento con XELJANZ nei pazienti a più alto rischio di sviluppare infezioni gravi, tra cui pazienti:
  - con infezioni ricorrenti;
  - precedentemente esposti a TB;
  - con una storia di infezione grave od opportunistica;
  - che hanno vissuto o viaggiato in aree di TB endemica o micosi endemiche;
  - che hanno condizioni di base che potrebbero predisporre alle infezioni, come diabete mellito.
- Valutare ed esaminare il paziente per infezione tubercolare latente o attiva. Prima di somministrare XELJANZ, i pazienti con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicobatterica standard.
- Tutti i pazienti, in particolare i pazienti affetti da JIA e jPsA, devono aver completato tutte le vaccinazioni in conformità con le attuali linee guida sull'immunizzazione. Negli studi clinici su XELJANZ sono stati osservati riattivazione virale e casi di riattivazione di herpes virus (per es. herpes zoster). Il rischio di herpes zoster sembra essere più elevato nei pazienti giapponesi e coreani trattati con XELJANZ.
- Lo screening per l'epatite virale deve essere eseguito in conformità con le linee guida cliniche.

- Verificare i fattori di rischio cardiovascolare del paziente, nei pazienti di età superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori o che sono stati fumatori per lungo tempo e nei pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare.
    - Utilizzare tofacitinib solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.
- Valutare i fattori di rischio di tumore maligno del paziente, inclusi i pazienti di età superiore ai 65 anni fumatori o che sono stati fumatori per lungo tempo, e altri fattori di rischio di tumore maligno (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno escluso il cancro della cute non melanoma trattato con successo).
    - Utilizzare tofacitinib solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.
- Verificare i parametri di laboratorio dei pazienti, tra cui linfociti, neutrofili, emoglobina, lipidi ed enzimi epatici. L'inizio del trattamento è sconsigliato nei pazienti con:
  - bassa conta linfocitaria assoluta (< 750 cellule/mm$^3$);
  - bassa conta assoluta dei neutrofili (< 1.000 cellule/mm$^3$ nei pazienti adulti e < 1200 cellule/mm$^3$ nei pazienti pediatrici);
  - basso valore dell'emoglobina (< 9 g/dl nei pazienti adulti e < 10 g/dl nei pazienti pediatrici).

**Ai soggetti trattati con XELJANZ deve essere fornita una scheda d'allerta per il paziente.** I prescrittori riceveranno una quantità sufficiente di schede da consegnare ai pazienti (attraverso i canali di distribuzione di Pfizer S.r.l.). Altre copie potranno essere scaricate tramite il sito internet a cui avranno accesso i prescrittori (per maggiori dettagli, consultare la sezione "Comunicazione del rischio"). **Occorre raccomandare ai pazienti di conservare la scheda d'allerta per almeno 2 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di XELJANZ.**

## Monitoraggio dei parametri di laboratorio:

| Parametri di laboratorio | Monitoraggio periodico | Valori di laboratorio | Misure raccomandate |
|---|---|---|---|
| **Linfociti (ALC)** | Al basale e successivamente ogni 3 mesi | Superiori o uguali a 750 cellule/mm$^3$ | Mantenere la dose. |
| | | Compresi tra 500 e 750 cellule/mm$^3$ (confermati da analisi ripetute) | Ridurre o sospendere la somministrazione.<br>Sospendere la somministrazione nei pazienti in cura con XELJANZ 5 mg due volte al giorno o 11 mg a rilascio prolungato una volta al giorno.<br>Ridurre la somministrazione di XELJANZ a 5 mg due volte al giorno nei pazienti con CU in cura con 10 mg due volte al giorno.<br>Una volta raggiunti valori di ALC superiori a 750 cellule/mm$^3$, riprendere il trattamento appropriato dal punto di vista clinico. |
| | | Inferiori a 500 cellule/mm$^3$ (confermati da analisi ripetute) | Interrompere la somministrazione. |

| Parametri di laboratorio | Monitoraggio periodico | Valori di laboratorio | Misure raccomandate |
|---|---|---|---|
| **Neutrofili (ANC)** | Al basale, dopo 4-8 settimane di trattamento e successivamente ogni 3 mesi | ANC superiore a 1.000 cellule/mm | Mantenere la dose. |
| | | ANC 500–1.000 cellule/mm$^3$ (confermati da analisi ripetute) | In caso di riduzioni persistenti entro questo range, ridurre o sospendere la somministrazione[3].<br>Sospendere la somministrazione nei pazienti in cura con XELJANZ 5 mg due volte al giorno o 11 mg a rilascio prolungato una volta al giorno.<br>Ridurre la somministrazione di XELJANZ a 5 mg due volte al giorno nei pazienti con CU in cura con 10 mg due volte al giorno.<br>Una volta raggiunti valori di ANC superiori a 1.000 cellule/mm$^3$, riprendere il trattamento appropriato dal punto di vista clinico. |
| | | ANC inferiore a 500 cellule/mm$^3$ (confermati da analisi ripetute) | Interrompere la somministrazione. |
| **Emoglobina** | Al basale, dopo 4-8 settimane di trattamento e successivamente ogni 3 mesi | Riduzione inferiore o uguale a 2 g/dl e valore superiore o uguale a 9,0 g/dl | Mantenere la dose. |
| | | Riduzione superiore a 2 g/dl o valore inferiore a 8,0 g/dl (confermati da esami ripetuti) | Sospendere la somministrazione fino alla normalizzazione dei valori dell'emoglobina. |
| **Lipidi** | Dopo 8 settimane dall'inizio della terapia | NA | Gestione in conformità con le linee guida cliniche per il trattamento dell'iperlipidemia. |
| **Enzimi epatici** | Monitoraggio periodico | NA | Dopo l'inizio della terapia, si raccomanda il monitoraggio periodico degli esami del fegato e la ricerca tempestiva delle cause di innalzamento dei livelli degli enzimi epatici al fine di identificare possibili casi di danno epatico indotto dal farmaco. |

**ALC** = *absolute lymphocyte count*/conta assoluta dei linfociti; **ANC** = *absolute neutrophil count*/conta assoluta dei neutrofili; **NA** = non applicabile

## Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Associazione con altre terapie

XELJANZ non è stato studiato e deve essere evitato l'uso nei pazienti in associazione con agenti biologici, come antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF), antagonisti dell'interleuchina (IL)-1R, antagonisti dell'IL-6R, anticorpi monoclonali anti-CD20, antagonisti dell'IL-17, antagonisti dell'IL-12/IL-23, anti-integrine, modulatori selettivi della co-stimolazione e immunosoppressori potenti, come azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina e tacrolimus a causa del possibile aumento dell'immunosoppressione e dell'aumentato rischio di infezione.
Vi è un'incidenza maggiore di eventi avversi per l'associazione di XELJANZ con MTX, rispetto a XELJANZ come monoterapia negli studi clinici su AR.

### Uso in pazienti di età superiore a 65 anni

In considerazione dell'aumento del rischio di infezioni gravi, infarto miocardico, tumori maligni e mortalità per tutte le cause con tofacitinib in pazienti di età superiore a 65 anni, XELJANZ deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

### Tromboembolismo venoso (TEV)

Eventi gravi di TEV, tra cui embolia polmonare (EP), alcuni dei quali fatali, e trombosi venosa profonda (TVP), sono stati osservati in pazienti che assumevano XELJANZ. In uno studio di sicurezza randomizzato, successivo all'autorizzazione, su pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stata osservato un rischio maggiore di TEV dose-dipendente nei pazienti trattati con Xeljanz rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF La maggior parte di questi eventi è risultata grave e alcuni casi di EP sono stati letali.

XELJANZ deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio TEV noti, indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio.

Per i pazienti affetti da artrite reumatoide con fattori di rischio di TEV noti, prendere in considerazione di analizzare i livelli di D-dimero dopo circa 12 mesi di trattamento. Qualora il risultato del test del D-dimero sia ≥ 2 volte l'ULN, accertarsi che i benefici clinici siano superiori ai rischi prima di prendere una decisione in merito alla prosecuzione del trattamento con tofacitinib.

I fattori di rischio TEV comprendono:
- TEV precedente,
- pazienti sottoposti a un intervento chirurgico maggiore,
- immobilizzazione,
- infarto miocardico (nei 3 mesi precedenti),
- scompenso cardiaco,
- uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva,
- disturbo ereditario della coagulazione,
- neoplasia.

Devono essere tenuti in considerazione anche fattori di rischio TEV aggiuntivi quali età, obesità (BMI ≥ 30), diabete, ipertensione, status di fumatore. Durante il trattamento con tofacitinib, i pazienti devono essere sottoposti periodicamente a nuova valutazione per determinare eventuali variazioni del rischio TEV.

Per ulteriori informazioni sui fattori di rischio TEV, si prega di consultare le linee guida della European Society of Cardiology per la diagnosi e la gestione dell'embolia polmonare acuta: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405.

XELJANZ 10 mg compresse rivestite con film due volte al giorno per il trattamento di mantenimento non è raccomandato nei pazienti affetti da CU che presentano fattori di rischio di TEV noti, a meno che non esista alcun trattamento alternativo adeguato.

I pazienti devono essere informati sui potenziali sintomi di TEV e di consultare immediatamente un medico se manifestano questi sintomi. Valutare tempestivamente i pazienti con segni e sintomi di TEV e interrompere la somministrazione di tofacitinib nei pazienti con sospetta TEV, indipendentemente dalla dose o dall'indicazione.

**Infezioni gravi**

Nei pazienti che ricevono tofacitinib sono state segnalate infezioni gravi e talvolta mortali dovute ad agenti patogeni batterici, micobatterici, fungini invasivi, virali o altri agenti patogeni opportunistici.

Le infezioni gravi più comuni segnalate con XELJANZ sono state polmonite, cellulite, herpes zoster, infezione delle vie urinarie, diverticolite e appendicite. Tra le infezioni opportunistiche, con XELJANZ sono state segnalate TB e altre infezioni da micobatteri, criptococco, istoplasmosi, candidosi esofagea, herpes zoster multidermatomerico, citomegalovirus, infezioni da virus BK e listeriosi. Alcuni pazienti hanno manifestato malattia disseminata anziché localizzata e i pazienti erano spesso trattati con agenti immunomodulanti concomitanti, quali MTX o corticosteroidi, che, oltre all'artrite reumatoide o a quella psoriasica, potrebbero predisporre alle infezioni. Possono inoltre verificarsi altre infezioni gravi non segnalate negli studi clinici (per es. coccidioidomicosi). Il rischio di infezioni opportunistiche è più elevato nelle regioni geografiche dell'Asia.

- I pazienti devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento con XELJANZ. Il trattamento deve essere interrotto se un paziente sviluppa un'infezione grave, un'infezione opportunistica o sepsi. Un paziente che sviluppa una nuova infezione durante il trattamento con XELJANZ deve essere sottoposto ad esami diagnostici tempestivi e completi, adeguati al paziente immunocompromesso, deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica e il paziente deve essere attentamente monitorato.
- Si raccomanda cautela quando il trattamento con XELJANZ è utilizzato nei seguenti pazienti:
  - pazienti anziani e diabetici, in quanto soggetti a una maggiore incidenza di infezioni in generale;
  - pazienti con storia di malattia polmonare cronica, in quanto potrebbero essere più soggetti alle infezioni;
  - pazienti con linfopenia.

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni, XELJANZ deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

**Tubercolosi**

Prendere in considerazione rischi e benefici del trattamento prima di iniziare la terapia con XELJANZ nei pazienti:
- precedentemente esposti a TB;
- che hanno vissuto o viaggiato in aree di TB endemica o micosi endemiche.

I pazienti devono essere valutati ed esaminati per infezione latente o attiva prima e, secondo le linee guida applicabili, durante la somministrazione di XELJANZ.

**Riattivazione virale**

Negli studi clinici su XELJANZ sono stati osservati casi di riattivazione virale e casi di riattivazione di herpes virus (per es. herpes zoster). Nei pazienti trattati con XELJANZ, l'incidenza di herpes zoster sembra essere aumentato in:

- pazienti giapponesi e coreani.
- pazienti con una conta linfocitaria assoluta (ALC) inferiore a 1.000 cellule/mm$^3$.
- pazienti con AR da lungo tempo che hanno precedentemente ricevuto due o più DMARD biologici.
- pazienti con CU sottoposti a trattamento con 10 mg compresse rivestite con film due volte al giorno.

*Eventi avversi cardiovascolari maggiori (tra cui infarto del miocardio)*

Sono stati osservati eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) in pazienti che assumevano XELJANZ

In uno studio randomizzato di sicurezza successivo all'autorizzazione condotto in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stata osservata una maggiore incidenza di infarto del miocardio con XELJANZ rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti di età superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori o che sono stati fumatori per lungo tempo e nei pazienti con anamnesi di patologie cardiovascolari aterosclerotiche o con altri fattori di rischio cardiovascolare, tofacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

I pazienti devono essere informati sui potenziali sintomi di IM e di consultare immediatamente un medico se manifestano questi sintomi.

**Tumori maligni e disordini linfoproliferativi**

Tofacitinib può influenzare le difese contro i tumori maligni.

In uno studio randomizzato di sicurezza post-autorizzativo in pazienti con AR di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, con tofacitinib è stata osservata un'aumentata incidenza di tumori maligni, in particolare di NMSC, cancro del polmone e linfoma, rispetto agli inibitori del TNF.

Sono stati osservati NMSC, Tumori polmonari e linfomi, in pazienti trattati con tofacitinib anche in altri studi clinici e nella fase successiva all'immissione in commercio.

Sono stati osservati altri tumori maligni in pazienti trattati con tofacitinib in studi clinici e nella fase post-commercializzazione, tra cui, ma non solo, cancro al seno, melanoma, cancro della prostata e cancro del pancreas.

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni, nei pazienti fumatori o che sono stati fumatori per lungo tempo e nei pazienti con altri fattori di rischio di tumore maligno (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno escluso in cancro della cute non melanoma trattato con successo) tofacitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Esami cutanei periodici sono raccomandati per i pazienti che presentano un rischio maggiore di tumore cutaneo.

**Malattia polmonare interstiziale**

Casi di malattia polmonare interstiziale (alcuni dei quali hanno avuto un esito fatale) sono stati riportati in pazienti trattati con XELJANZ negli studi clinici su AR e nella fase successiva alla commercializzazione, sebbene il ruolo dell'inibizione della Janus chinasi (JAK) in questi eventi non sia noto. È noto che i pazienti asiatici affetti da artrite reumatoide sono a più alto rischio di malattia polmonare interstiziale, quindi si deve usare cautela nel trattamento di questi pazienti.

**Perforazioni gastrointestinali**

Negli studi clinici sono stati riportati casi di perforazione gastrointestinale, sebbene il ruolo dell'inibizione della Janus chinasi in questi eventi non sia noto.
XELJANZ deve essere usato con cautela nei pazienti che possono presentare un aumentato rischio di perforazione gastrointestinale (per es. pazienti con storia di diverticolite e pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi e/o farmaci antinfiammatori non steroidei). I pazienti che presentano segni e sintomi addominali di nuova insorgenza devono essere valutati tempestivamente per la diagnosi precoce di perforazione gastrointestinale.

**Vaccinazioni**

- Prima di iniziare il trattamento con XELJANZ, si raccomanda che tutti i pazienti, in particolare i pazienti affetti da JIA e jPsA, abbiano completato tutte le vaccinazioni, in accordo con le linee guida vigenti sull'immunizzazione.
- Si raccomanda di non somministrare vaccini vivi in concomitanza con XELJANZ. La decisione di utilizzare vaccini vivi prima del trattamento con XELJANZ deve tener conto dell'immunosoppressione pre-esistente di un dato paziente.
- In base alle linee guida sulla vaccinazione occorre prendere in considerazione la vaccinazione profilattica per zoster. Va prestata particolare attenzione ai pazienti con artrite reumatoide di lunga durata che abbiano assunto precedentemente due o più DMARD biologici. Se viene somministrato vaccino vivo per lo zoster, deve essere somministrato solo a pazienti con una storia nota di varicella o a pazienti sieropositivi per il virus della varicella zoster (VZV). Se l'anamnesi di varicella è incerta o inattendibile si raccomanda di testare gli anticorpi contro VZV.
- La vaccinazione con vaccini vivi deve essere eseguita almeno 2 settimane prima, ma preferibilmente 4 settimane prima, di iniziare il trattamento con XELJANZ o in conformità con le linee guida attuali sulla vaccinazione in merito ai medicinali immunomodulanti.

**PER MAGGIORI DETTAGLI SULLA PRESCRIZIONE DI XELJANZ,
FARE RIFERIMENTO AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.**

## Consigli per i pazienti

### È essenziale esaminare i rischi associati all'uso di XELJANZ con i pazienti e, ove applicabile, con i rispettivi *caregiver*.

È stata sviluppata una scheda d'allerta per il paziente al fine di aiutarlo a comprendere i rischi associati a XELJANZ e per ricordare di rivolgersi subito a un medico qualora si manifestino i segni e i sintomi elencati.

È fondamentale per i medici:

- fornire la scheda d'allerta a ogni paziente a cui viene prescritto XELJANZ;
- ricordare ai pazienti di usare la scheda d'allerta;
- esaminare i rischi con tutti i pazienti e accertarsi che questi comprendano i possibili rischi del trattamento;
- verificare che i pazienti portino con sé la scheda d'allerta, specialmente nel momento in cui si recano presso l'ambulatorio medico e/o il pronto soccorso.

Ricordare ai pazienti di rivolgersi subito a un medico qualora manifestino uno dei segni e sintomi elencati di seguito.

- Se manifestano fiato corto o respirazione difficoltosa improvvise, dolore toracico o dolore nella parte superiore della schiena, gonfiore di una gamba o un braccio, dolore o dolorabilità nelle gambe o arrossamento o alterazione del colore di una gamba o un braccio durante l'assunzione di XELJANZ. Questi possono essere segni di un coagulo nei polmoni o nelle vene.
- Se manifestano possibili sintomi di reazioni allergiche, quali senso di oppressione al torace, respiro sibilante, forti capogiri o sensazione di testa vuota, rigonfiamento di labbra, lingua o gola, prurito o eruzione cutanea durante o subito dopo l'assunzione di XELJANZ.
- Se sviluppano i sintomi di un'infezione, quali febbre, tosse persistente, perdita di peso o eccessiva stanchezza.
- Se sviluppano sintomi di herpes zoster, quali eruzione cutanea o vescicole dolorose.
- Se sono stati a stretto contatto con un soggetto affetto da TB.
- Se sviluppa intenso dolore al torace o costrizione (che può estendersi a braccia, mascella, collo, schiena), respiro affannoso, sudore freddo, leggero stordimento mentale o capogiri improvvisi in quanto possono essere i sintomi di un infarto del cuore;
- Se notano nuove escrescenze sulla pelle oppure alterazioni dei nevi o delle macchie esistenti.
- Se sviluppano sintomi di malattia polmonare interstiziale, come respiro corto.
- Se sviluppano segni e sintomi addominali, quali mal di stomaco, dolore addominale, presenza di sangue nelle feci o variazioni delle abitudini intestinali associate a febbre.
- Se sviluppano ingiallimento della pelle, nausea o vomito.
- Se devono essere sottoposti a una vaccinazione. Durante il trattamento con XELJANZ bisogna evitare la somministrazione di determinati tipi di vaccini.
- Se si tratta di donne che hanno iniziato o stanno pianificando una gravidanza.

*Per ulteriori copie della scheda d'allerta per il paziente, può visitare il sito internet*
**www.tofacitinib-rmp.it**

## Segnalazione degli eventi avversi

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Le ricordiamo che è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta associata all'uso di XELJANZ tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

## Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* - RMP)

Per sistema di gestione del rischio, come definito nel piano di gestione del rischio (RMP), si intende un insieme di attività e interventi di farmacovigilanza richiesti dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA) per garantire che i benefici del medicinale superino i rischi.

Il RMP di XELJANZ è stato sviluppato:

- per identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi relativi a XELJANZ, compresa la valutazione dell'efficacia delle suddette attività e interventi.

## Comunicazione del rischio

Per comunicare alcuni rischi inerenti a XELJANZ, Pfizer ha sviluppato in accordo con l'EMA un piano dettagliato di comunicazione finalizzato a illustrare i rischi descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, comprensivo dei seguenti elementi:

- scheda d'allerta per il paziente;
- guida per i prescrittori;
- checklist per l'inizio del trattamento per i prescrittori;
- checklist per il mantenimento del trattamento per i prescrittori.

Le due checklist, la checklist per l'inizio del trattamento e la checklist per il mantenimento del trattamento, sono state sviluppate per essere utilizzate prima e durante la terapia con XELJANZ. L'intento delle checklist è di ricordarLe i rischi associati all'uso di XELJANZ e gli esami raccomandati prima e durante il trattamento con XELJANZ.

## Sito web per i prescrittori di Xeljanz (tofacinib)

**Tutti i materiali educazionali compresa la scheda d'allerta per il paziente e le checklist di inizio e mantenimento del trattamento sono disponibili all'indirizzo www.tofacitinib-rmp.it**

**Per ulteriori dettagli può accedere al sito web con i seguenti User Name e Password.**

USERNAME: **Pfizer**
PASSWORD: **Tofacitinib**

---

## Misure di valutazione del rischio correntemente in atto

### AR

Per individuare i rischi correlati a XELJANZ nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), Pfizer si è impegnata a valutare i rischi all'interno di 4 registri europei di artrite reumatoide: uno nel Regno Unito (BSRBR), uno in Germania (RABBIT), uno in Svezia (ARTIS) e uno in Spagna (BIOBADASER).

Lo scopo di questi studi di sorveglianza da registro è di raccogliere ulteriori dati di sicurezza provenienti dalla pratica clinica riguardanti l'uso di XELJANZ nei pazienti con artrite reumatoide.

I medici di questi paesi possono avere maggiori informazioni su questi registri tramite i contatti seguenti:

- **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

Al fine di continuare a valutare i rischi relativi a XELJANZ nel trattamento della CU, Pfizer si è impegnata a partecipare a uno studio prospettico, non interventistico di sorveglianza attiva con registri UC europei, di cui uno in Svezia (Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease [SWIBREG]) e uno a livello europeo (United Registries for Clinical Assessment and Research[UR-CARE]).

Lo scopo di questi studi di sorveglianza attiva è quello di comprendere e caratterizzare ulteriormente il profilo di sicurezza di XELJANZ all'interno della pratica clinica in pazienti con CU. Questo includerà una sotto-analisi del profilo di sicurezza in pazienti trattati con XELJANZ 10 mg due volte al giorno come terapia di mantenimento.

I medici di questi paesi possono avere maggiori informazioni su questi registri attraverso le seguenti informazioni di contatto:

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

**JIA**

Al fine di continuare a caratterizzare i rischi relativi a XELJANZ nel trattamento della JIA, Pfizer si è impegnata a studiare i rischi all'interno di 4 registri europei consolidati, di cui due in Germania (il German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry o BiKeR e il Juvenile Arthritis Methotrexate/ Biologics osservazione a lungo termine o registro JuMBO), uno in Svezia (Nationwide Swedish Healthcare Registers) ed uno nel Regno Unito (UK JIA Biologics Register).

Lo scopo degli studi di sorveglianza del registro è raccogliere ulteriori dati longitudinali sulla sicurezza nel contesto della pratica clinica per quanto riguarda l'uso di XELJANZ in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica giovanile.

I medici di questi paesi possono saperne di più su questi registri tramite le seguenti informazioni di contatto:

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

***Per eventuali ulteriori informazioni di carattere scientifico, si prega di contattare il servizio Medical Information di Pfizer alla seguente casella di posta elettronica:*** **medical.information@pfizer.com.**

Versione 04 - Data di approvazione AIFA: 17/03/2023

# XELJANZ®
# (tofacitinib citrato)

**Pfizer S.r.l.**
Via Valbondione, 113, 00188 Roma
Tel: 06 331821.
**www.pfizer.com**

Versione 04 - Data di approvazione AIFA: 17/03/2023