

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje
s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Letališka cesta 29a
1000 Ljubljana

Ljubljana, 7. 2. 2020

NEPOSREDNO OBVESTILO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

Tofacitinib (Xeljanz ▼): povečano tveganje za vensko trombembolijo in povečano tveganje za resne in smrtne okužbe

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas družba Pfizer obvešča o naslednjem:

Povzetek

- **Pri bolnikih, ki so jemali tofacitinib, so opazili od odmerka odvisno povečano tveganje za resno vensko trombembolijo (VTE), vključno s primeri pljučne embolije (PE), ki so bili v nekaterih primerih smrtni, in globoko vensko trombozo (GVT).**
- **Tofacitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE, ne glede na indikacijo in odmerek zdravila.**
- **Uporaba tofacitiniba 10 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih z ulceroznim kolitisom (UK), ki imajo znane dejavnike tveganja za VTE, ni priporočljiva, razen če ni na voljo nobenega drugega primernega zdravljenja.**
- **Za zdravljenje revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa se ne sme preseči priporočenega odmerka 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan.**
- **Bolnike obvestite o znakih in simptomih VTE, preden začnejo zdravljenje s tofacitinibom, in jim svetujte naj v primeru pojava teh simptomov nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.**
- **Bolniki, starejši od 65 let, imajo dodatno povečano tveganje za resne okužbe in umrljivost zaradi okužb. Zato je treba o uporabi tofacitiniba pri teh bolnikih razmisliti le, če ni na voljo nobenega drugega primernega zdravljenja.**

Dodatne informacije glede varnosti

Tofacitinib je zaviralec encimov JAK in je indiciran za zdravljenje:

- **odraslih bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom ali aktivnim psoriatičnim artritisom pri bolnikih, ki so se nezadostno odzvali ali imajo intoleranco na enega ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil.**
- **odraslih bolnikov z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom, ki so se nezadostno odzvali, so se prenehali odzivati ali so imeli intoleranco na običajno zdravljenje ali biološko zdravilo.**

V maju 2019 so bili po preliminarni analizi rezultatov študije A3921133 (glejte naslednjo stran) uvedeni začasni ukrepi v zvezi z uporabo tofacitiniba pri bolnikih z dejavniki tveganja za VTE, o katerih so bili zdravstveni delavci obveščeni z neposrednim obvestilom. Po zaključku postopka formalnega pregleda

1/3

se ti začasni ukrepi nadomestijo s posodobljenimi priporočili, kot je navedeno v Povzetku na prvi strani obvestila.

Informacije o zdravilu Xeljanz in izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce in bolnike bodo ustrezno posodobljeni.

Dolgoročna študija o varnosti zdravila (A3921133) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom

To je še potekajoče odprto klinično preskušanje (n = 4.362) za oceno srčno-žilne varnosti zdravljenja s 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan v primerjavi z zdravljenjem z zaviralcem TNF pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so stari 50 let in več in imajo vsaj en srčno-žilni dejavnik tveganja.

Po vmesnih rezultatih je bilo zaradi signala VTE in umrljivosti zaradi kateregakoli vzroka, zdravljenje v odmerku 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan v študiji ustavljeno, ti bolniki pa so v nadaljevanju študije opravili prehod na 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

Venska trombembolja (PE in GVT)

V vmesni analizi so pri bolnikih, ki so se zdravili s tofacitinibom, opazili povečano in od odmerka odvisno incidenco VTE v primerjavi z bolniki zdravljenimi z zaviralci TNF. Stopnja incidence (95 % IZ) PE pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in zaviralcih TNF je bila 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) oz. 0,09 (0,02-0,26) bolnikov z dogodki na 100 bolnikov-let. Razmerje ogroženosti (HR – Hazard Ratio) za PE pri zdravljenju s tofacitinibom je bilo 5,96 (1,75-20,33) pri odmerku 10 mg dvakrat na dan in 2,99 (0,81-11,06) pri odmerku 5 mg dvakrat na dan. Stopnja incidence (95 % IZ) GVT pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in zaviralcih TNF je bila 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) oz. 0,18 (0,07-0,39) bolnikov z dogodki na 100 bolnikov-let. V primerjavi z zaviralci TNF je bilo HR za GVT 2,13 (0,80-5,69) pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 1,66 (0,60-4,57) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

V analizi podskupin v študiji A3921133 se je pri bolnikih z dejavniki tveganja za VTE tveganje za PE dodatno povečalo. V primerjavi z zaviralci TNF je bilo HR za PE 9,14 (2,11-39,56) pri odmerku 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 3,92 (0,83-18,48) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan.

Umrljivost

V vmesni analizi študije A3921133 so pri bolnikih, ki so se zdravili s tofacitinibom, opazili povečano umrljivost v 28 dneh po zadnjem zdravljenju v primerjavi z zdravljenjem z zaviralci TNF. Stopnja incidence (95 % IZ) je bila 0,89 (0,59-1,29) pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 0,57 (0,34-0,89) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 0,27 (0,12-0,51) pri zaviralcih TNF; HR (95 % IZ) je bilo 3,28 (1,55-6,95) pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 2,11 (0,96-4,67) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan v primerjavi z zaviralci TNF. Umrljivost je bila predvsem posledica srčno-žilnih dogodkov, okužb in malignih bolezni.

Pri umrljivosti zaradi srčno-žilnih dogodkov v 28 dneh po zadnjem zdravljenju je bila stopnja incidence (95 % IZ) na 100 bolnikov-let 0,45 (0,24-0,75) pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 0,24 (0,10-0,47) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 0,21 (0,08-0,43) pri zaviralcih TNF; razmerje stopnje incidence (IRR – Incident Rate Ratio) (95 % IZ) je bilo 2,12 (0,80-6,20) pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 1,14 (0,36-3,70) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan v primerjavi z zaviralci TNF.

Pri smrtnih okužbah v 28 dneh po zadnjem zdravljenju je bila stopnja umrljivosti na 100 bolnikov-let 0,22 (0,09-0,46) pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 0,18 (0,07-0,39) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 0,06 (0,01-0,22) pri zaviralcih TNF; IRR je bilo 3,70 (0,71-36,5) pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 3,00 (0,54-30,4) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan v primerjavi z zaviralci TNF.

Resne okužbe

Pri resnih okužbah, ki niso bile smrtne, je bila stopnja incidence na 100 bolnikov-let 3,51 (2,93-4,16) pri 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan, 3,35 (2,78-4,01) pri 5 mg tofacitiniba dvakrat na dan in 2,79 (2,28-3,39) pri zaviralcih TNF. V tej študiji, ki je vključevala bolnike s srčno-žilnimi dejavniki tveganja starejše od 50 let, je bilo tveganje za resne in smrtne okužbe dodatno povečano pri bolnikih, starejših od 65 let, v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Bolnik z ulceroznim kolitisom (UK) in VTE

V potekajočem podaljšanem preskušanju so pri bolnikih z UK, ki so prejeli 10 mg tofacitiniba dvakrat na dan in so imeli vsaj en osnovni dejavnik tveganja za VTE, opazili primere PE in GVT.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Xeljanz, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si.

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov h-farmakovigilanca@jazmp.si.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Kontaktne podatke

V primeru kakršnihkoli vprašanj ali potrebi po nadaljnjih informacijah o uporabi zdravila se prosimo obrnite na lokalni medicinski oddelek: Jure Dragoš, mag. farm., elektronski naslov: SloveniaMedinfo@pfizer.com.

S spoštovanjem,

Tamas Koncz, MD, MSc, PhD
Chief Medical Officer, I&I
Pfizer Inc.

mag. Miha Tonejc, dr. med., spec.
Vodja medicinskih zadev področja
interne medicine, regija Adriatik
Medicinski direktor Slovenija