

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

Praha, 4. 2. 2020

▼ **XELJANZ (tofacitinib):** zvýšené riziko žilní tromboembolie a zvýšené riziko závažných a fatálních infekcí

Vážená paní doktorko / vážený pane doktore,

Držitel rozhodnutí o registraci společnost Pfizer ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou lékovou agenturou by Vás rádi informovali o následujícím:

Shrnutí problematiky

- **U pacientů užívajících tofacitinib je pozorováno zvýšené riziko závažné žilní tromboembolie (VTE) závislé na dávce. Byly zaznamenány případy plicní embolie (PE), z nichž některé byly fatální, a hluboké žilní trombózy (DVT).**
- **Tofacitinib se má používat s opatrností u pacientů se známými rizikovými faktory pro VTE, bez ohledu na indikaci a dávkování.**
- **Používání tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně jako udržovací léčby u pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) se známými rizikovými faktory pro VTE se nedoporučuje, pokud je k dispozici jiná vhodná léčba.**
- **V případě léčby revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy se nemá překračovat doporučená dávka 5 mg dvakrát denně.**
- **Před zahájením léčby tofacitinibem informujte pacienty o známkách a příznacích VTE a poučte je, aby v případě projevu těchto příznaků v průběhu léčby ihned vyhledali lékařskou pomoc.**
- **U pacientů starších 65 let je zmíněné riziko navýšené o výskyt závažných infekcí a úmrtí v důsledku infekcí. Léčbu tofacitinibem u těchto pacientů je proto vhodné zvažovat pouze v případech, kdy není k dispozici jiná vhodná léčba.**

Další informace o bezpečnostní otázce

Tofacitinib je inhibitor Janusových kináz (JAK) a je indikován k léčbě

- **dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou revmatoidní artritidou nebo aktivní psoriatickou artritidou u pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na jednu, případně i více chorobu modifikujících antirevmatik, nebo je netolerovali,**
- **dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, kteří neměli dostatečnou odpověď na konvenční léčbu nebo biologickou látku, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi, nebo kteří tuto léčbu nebo látku netolerovali.**

V květnu 2019 byla v návaznosti na předběžnou analýzu výsledků ze studie A3921133 (viz níže) zavedena dočasná opatření týkající se používání tofacitinibu u pacientů s rizikovými faktory pro VTE. Zdravotničtí pracovníci byli o těchto opatřeních písemně informováni. V návaznosti na výsledky procedury celoevropského přehodnocení bezpečnosti používání tofacitinibu se tato dočasná opatření nahrazují aktualizovanými doporučeními, jak je podrobněji uvedeno výše v části „Shrnutí problematiky“.

Informace o přípravku Xeljanz a edukační materiály určené zdravotnickým pracovníkům a pacientům budou příslušným způsobem aktualizovány.

Studie A3921133 sledující dlouhodobou bezpečnost u pacientů s revmatoidní artritidou

Jedná se o probíhající otevřené klinické hodnocení (N = 4 362) ke zhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně a tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně ve srovnání s terapií inhibitory TNF u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a více s alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem.

Na základě průběžných výsledků byla ve studii léčba tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně ukončena a pacienti byli převedeni na dávku 5 mg dvakrát denně, a to z důvodu signálu VTE a celkové mortality.

Žilní tromboembolie (PE a DVT)

V průběžné analýze byl u pacientů léčených tofacitinibem ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory TNF pozorován zvýšený a na dávce závislý výskyt VTE. Míra výskytu (95% CI) pro PE byla v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 0,54 (0,32–0,87), v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně 0,27 (0,12–0,52) a v případě inhibitorů TNF 0,09 (0,02–0,26) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Poměr rizik (HR) pro PE byl v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 5,96 (1,75–20,33) a v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně 2,99 (0,81–11,06). Míra výskytu (95% CI) pro DVT byla v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 0,38 (0,20–0,67), v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně 0,30 (0,14–0,55) a v případě inhibitorů TNF 0,18 (0,07–0,39) pacienta s příhodami na 100 pacientoroků. Ve srovnání s inhibitory TNF byl HR pro DVT v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 2,13 (0,80–5,69) a v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně byl HR 1,66 (0,60–4,57).

V analýze podskupiny pacientů s rizikovými faktory pro VTE ve studii A3921133 bylo riziko PE dále zvýšeno. Ve srovnání s inhibitory TNF byl HR pro PE v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 9,14 (2,11–39,56) a v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně 3,92 (0,83–18,48).

Mortalita

V průběžné analýze studie A3921133 byla u pacientů léčených tofacitinibem ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory TNF pozorována zvýšená mortalita během 28 dnů od poslední léčby. Míra výskytu (95% CI) byla v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 0,89 (0,59–1,29), v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně 0,57 (0,34–0,89) a v případě inhibitorů TNF 0,27 (0,12–0,51), a to s HR (95% CI) 3,28 (1,55–6,95) pro tofacitinib v dávce 10 mg dvakrát denně a 2,11 (0,96–4,67) pro tofacitinib v dávce 5 mg dvakrát denně oproti inhibitorům TNF. Příčinnou úmrtí byly zejména kardiovaskulární příhody, infekce a malignity.

U kardiovaskulární mortality během 28 dnů od poslední léčby byla míra výskytu (95% CI) na 100 pacientoroků v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 0,45 (0,24–0,75), v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně 0,24 (0,10–0,47) a v případě inhibitorů TNF 0,21 (0,08–0,43), a to s poměrem míry výskytu (IRR) (95% CI) 2,12 (0,80–6,20) pro tofacitinib v dávce 10 mg dvakrát denně a 1,14 (0,36–3,70) pro tofacitinib v dávce 5 mg dvakrát denně oproti inhibitorům TNF.

U fatálních infekcí během 28 dnů od poslední léčby byla míra mortality na 100 pacientoroků v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 0,22 (0,09–0,46), v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně 0,18 (0,07–0,39) a v případě inhibitorů TNF 0,06 (0,01–0,22), a to s IRR 3,70 (0,71–36,5) pro tofacitinib v dávce 10 mg dvakrát denně a 3,00 (0,54–30,4) pro tofacitinib v dávce 5 mg dvakrát denně oproti inhibitorům TNF.

Závažné infekce

U závažných nefatálních infekcí byla míra výskytu na 100 pacientoroků v případě tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně 3,51 (2,93–4,16), v případě tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně 3,35 (2,78–4,01) a v případě inhibitorů TNF 2,79 (2,28–3,39). V této studii, která zahrnovala pacienty ve věku > 50 let a s kardiovaskulárními rizikovými faktory, bylo riziko závažných infekcí a fatálních infekcí vyšší u starších pacientů ve věku nad 65 let ve srovnání s mladšími pacienty.

Pacienti s ulcerózní kolitidou (UC) a VTE

V probíhající prodloužené studii u UC byly pozorovány případy PE a DVT u pacientů užívajících tofacitinib v dávce 10 mg dvakrát denně a s přítomným rizikovým faktorem / přítomnými rizikovými faktory pro VTE.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL. Vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování**, které umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinky.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Nežádoucí účinky lze také hlásit společnosti Pfizer, spol. s r.o, držiteli rozhodnutí o registraci, na email: CZE.AEReporting@pfizer.com

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Stroupežnického 3191/17

150 00 Praha 5 – Smíchov

Tel: +420 283 004 111

Email: info.cz@pfizer.com

Web: www.pfizer.cz

S pozdravem



MUDr. Vojtěch Kotrč
Medical Director



Tamas Konecz, MD, MSc, PhD
Chief Medical Officer,
Inflammation and Immunology Pfizer Inc.