



V Bratislave, 05. februára 2020

## **Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom**

### **▼ XELJANZ (tofacitinib): zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu a zvýšené riziko závažných a smrteľných infekcií**

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť Pfizer Europe si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľuje informovať o nasledujúcich skutočnostiach:

#### **Zhrnutie**

- **U pacientov užívajúcich tofacitinib bolo pozorované zvýšené, od dávky závislé riziko závažného venózneho tromboembolizmu (VTE) vrátane prípadov pľúcnej embólie (PE), z ktorých niektoré boli smrteľné a hlboké žilovej trombózy (DVT).**
- **Tofacitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE bez ohľadu na indikáciu a dávkovanie.**
- **Užívanie tofacitinibu 10 mg dvakrát denne na udržiavaciu liečbu sa neodporúča u pacientov s ulceróznou kolitídou (UC), ktorí majú známe rizikové faktory pre VTE, okrem prípadov, keď nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba.**
- **Pri liečbe reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy sa nesmie prekročiť odporúčaná dávka 5 mg podávaná dvakrát denne.**
- **Pred začatím liečby tofacitinibom informujte pacientov o prejavoch a príznakoch VTE a odporučte im, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich tieto príznaky počas liečby objavia.**
- **U pacientov starších ako 65 rokov je riziko závažných infekcií a mortality v dôsledku infekcií ešte zvýšené. Preto sa liečba tofacitinibom u týchto pacientov má zvážiť iba vtedy, ak nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba.**

## **Základné informácie o bezpečnostnom probléme**

Tofacitinib je inhibítor JAK a je indikovaný na liečbu

- stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy alebo aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jeden alebo viaceré choroby modifikujúce antireumatické lieky.
- stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali, prestali odpovedať alebo netolerovali konvenčnú liečbu alebo biologický liek.

V máji 2019 boli na základe priebežných analýz výsledkov štúdie A3921133 (pozri nižšie) zavedené dočasné opatrenia týkajúce sa užívania tofacitinibu u pacientov s rizikovými faktormi pre VTE, ktoré boli písomne oznámené lekárom. Po ukončení formálneho preskúmania sú tieto dočasné opatrenia nahradené aktualizovanými odporúčaniami, ako je uvedené v zhrnutí vyššie.

Informácie o lieku Xeljanz a edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov budú náležite aktualizované.

### **Klinická štúdia dlhodobej bezpečnosti A3921133 u pacientov s reumatoidnou artritídou**

Táto klinická štúdia je prebiehajúca nezaslepená klinická štúdia (N = 4 362) na hodnotenie kardiovaskulárnej bezpečnosti užívania tofacitinibu 5 mg dvakrát denne a tofacitinibu 10 mg dvakrát denne v porovnaní s liečbou inhibítormi TNF u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a viac s aspoň jedným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom.

Po priebežných výsledkoch bola liečba tofacitinibom 10 mg dvakrát denne zastavená a pacienti prešli na dávku 5 mg dvakrát denne kvôli bezpečnostnému signálu pre VTE a mortalite zo všetkých príčin.

#### *Venóznym tromboembolizmus (PE a DVT)*

V priebežnej analýze bola pozorovaná zvýšená a od dávky závislá incidencia VTE u pacientov liečených tofacitinibom v porovnaní s inhibítormi TNF. Miera incidencie (95 % CI) PE pri liečbe tofacitinibom 10 mg dvakrát denne, tofacitinibom 5 mg dvakrát denne a inhibítormi TNF bola 0,54 (0,32 – 0,87), 0,27 (0,12 – 0,52) a 0,09 (0,02 – 0,26) pacientov s udalosťami na 100 pacientorokov v uvedenom poradí. Miera rizika (HR) PE bola pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 5,96 (1,75 – 20,33) a pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 2,99 (0,81 – 11,06). Miera incidencie (95 % CI) DVT pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne, tofacitinibe 5 mg dvakrát denne a inhibítormi TNF bola 0,38 (0,20 – 0,67), 0,30 (0,14 – 0,55) a 0,18 (0,07 – 0,39) pacientov s udalosťami na 100 pacientorokov v uvedenom poradí. V porovnaní s inhibítormi TNF bol HR pre DVT pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 2,13 (0,80 – 5,69) a pri dávke 5 mg dvakrát denne 1,66 (0,60 – 4,57).

Pri analýze podskupín pacientov s rizikovými faktormi VTE v klinickej štúdii A3921133 bolo riziko PE ešte vyššie. V porovnaní s inhibítormi TNF bol HR pre PE pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 9,14 (2,11 – 39,56) a pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 3,92 (0,83 – 18,48).

### *Mortalita*

V priebežnej analýze štúdie A3921133 bola pozorovaná zvýšená úmrtnosť do 28 dní od poslednej liečby u pacientov liečených tofacitinibom v porovnaní s inhibítormi TNF. Miera incidencie (95 % CI) bola pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 0,89 (0,59 – 1,29), pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 0,57 (0,34 – 0,89) a pri inhibítoroch TNF 0,27 (0,12 – 0,51). HR (95 % CI) bol v porovnaní s inhibítormi TNF pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 3,28 (1,55 – 6,95) a pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 2,11 (0,96 – 4,67). Mortalita bola spôsobená najmä kardiovaskulárnymi udalosťami, infekciami a malígnymi nádorovými ochoreniami.

Miera incidencie kardiovaskulárnej mortality do 28 dní od poslednej liečby (95 % CI) na 100 pacientorokov bola pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 0,45 (0,24 – 0,75), pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 0,24 (0,10 – 0,47) a pri inhibítoroch TNF 0,21 (0,08 – 0,43). Pomer miery incidencie (IRR) (95 % CI) v porovnaní s inhibítormi TNF bol pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 2,12 (0,80 – 6,20) a pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 1,14 (0,36 – 3,70).

Miera incidencie fatálnych infekcií do 28 dní od poslednej liečby na 100 pacientorokov bola pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 0,22 (0,09 – 0,46), pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 0,18 (0,07 – 0,39) a pri inhibítoroch TNF 0,06 (0,01 – 0,22). IRR (95 % CI) v porovnaní s inhibítormi TNF bol pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 3,70 (0,71 – 36,5) a pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 3,00 (0,54 – 30,4).

### *Závažné infekcie*

Miera incidencie závažných nefatálnych infekcií na 100 pacientorokov bola pri tofacitinibe 10 mg dvakrát denne 3,51 (2,93 – 4,16), pri tofacitinibe 5 mg dvakrát denne 3,35 (2,78 – 4,01) a pri inhibítoroch TNF 2,79 (2,28 – 3,39). V tejto klinickej štúdii, do ktorej boli zaradení pacienti vo veku > 50 rokov s KV rizikovými faktormi, sa ďalej zvýšilo riziko závažných a smrteľných infekcií u pacientov starších ako 65 rokov v porovnaní s mladšími pacientmi.

### Pacienti s ulceróznou kolitídou (UC) a VTE

V prebiehajúcej nadväzujúcej klinickej štúdii pri UC boli prípady PE a DVT pozorované u pacientov liečených tofacitinibom 10 mg dvakrát denne, ktorí mali rizikové faktory pre VTE.

### ***Povinnosť nahlasovania podozrení na nežiaduce účinky***

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním lieku ▼Xeljanz na ŠÚKL:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11

825 08 Bratislava 26

tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

▼ Liek Xeljanz je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

**Kontaktné údaje spoločnosti**

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete taktiež nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku Xeljanz. Ak budete mať ďalšie otázky alebo potrebovať doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Pribinova 25, 811 09 Bratislava  
Slovenská republika  
Tel.: +421 2 3355 5500  
E-mail: [SVK.AEReporting@pfizer.com](mailto:SVK.AEReporting@pfizer.com)

**Prílohy**

Podrobné informácie o lieku Xeljanz nájdete na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <https://www.sukl.sk/>.

S pozdravom/Sincerely



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



Daniela Farkašová, MD, MSc  
Medical Director Slovakia  
Pfizer Luxembourg SARL, o.z.  
Pribinova 25, 811 09 Bratislava  
Slovenská republika