



Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel +385 1 390 87 77
Fax +385 1 390 87 70

Pfizer Croatia d.o.o.

7. veljače 2020.

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od venske tromboembolije i povećanom riziku od ozbiljnih i smrtonosnih infekcija za ▼ XELJANZ (tofacitinib)

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelj odobrenja Pfizer Croatia d.o.o. želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- U bolesnika koji uzimaju tofacitinib opaženi su povećani rizik od ozbiljne venske tromboembolije ovisan o dozi, uključujući slučajeve plućne embolije, od kojih su neki bili smrtonosni, i duboke venske tromboze.
- Tofacitinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj venske tromboembolije, bez obzira na indikaciju i doziranje.
- Ne preporučuje se primjena tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno za terapiju održavanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju poznate čimbenike rizika za razvoj venske tromboembolije, osim ako nije dostupno prikladno zamjensko liječenje.
- Preporučena doza u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa od 5 mg dva puta dnevno ne smije se prekoračiti .
- Informirajte bolesnike o znakovima i simptomima venske tromboembolije prije nego započnu liječenje tofacitinibom i savjetujte ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se tijekom liječenja u njih razviju ti simptomi.
- Bolesnici stariji od 65 godina izloženi su dodatnom povećanom riziku od pojave ozbiljnih infekcija i smrti zbog infekcija. Stoga se smije razmotriti primjena tofacitiniba u tih bolesnika samo ako nije dostupno prikladno zamjensko liječenje.

Dodatne informacije

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze (JAK) i indiciran je za liječenje

- odraslih bolesnika s umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom ili aktivnim psorijatičnim artritismom u bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili ne podnose jedan ili više lijekova koji mijenjaju tijek reumatske bolesti.
- odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neadekvatan odgovor, koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološki lijek.

U svibnju 2019. godine, nakon preliminarnih analiza rezultata ispitivanja A3921133 (vidjeti ispod), uvedene su privremene mjere u vezi s primjenom tofacitiniba u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj venske tromboembolije te su zdravstveni radnici pismeno obaviješteni o tim mjerama. Nakon završetka službenog postupka ocjene te privremene mjere bit će zamijenjene ažuriranim preporukama kako je navedeno gore u „Sažetku“.

Informacije o lijeku za lijek Xeljanz i edukacijski materijali za zdravstvene radnike i bolesnike će se ažurirati shodno tome.

Dugoročno ispitivanje sigurnosti primjene A3921133 u bolesnika s reumatoidnim artritismom

To je otvoreno kliničko ispitivanje koje je u tijeku (N = 4 362) koje procjenjuje kardiovaskularnu sigurnost tofacitiniba u dozi od 5 mg primijenjenog dva puta dnevno i tofacitiniba u dozi od 10 mg primijenjenog dva puta dnevno u usporedbi s terapijom inhibitorom TNF-a u bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su imali 50 ili više godina i najmanje jedan čimbenik kardiovaskularnog rizika.

Temeljem rezultata u tijeku ispitivanja, terapijska faza ispitivanja tofacitiniba u dozi od 10 mg primijenjenog dva puta dnevno bila je zaustavljena, a bolesnici su prešli na dozu od 5 mg primijenjenu dva puta dnevno zbog signala venske tromboembolije i ukupne smrtnosti.

Venska tromboembolija (plućna embolija i duboka venska tromboza)

U analizi u tijeku ispitivanja opažena je povećana incidencija venske tromboembolije ovisna o dozi u bolesnika liječenih tofacitinibom, u usporedbi s inhibitorima TNF-a. Stope incidencije (95 % CI) za plućnu emboliju kod primjene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno, 5 mg dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,54 (0,32 – 0,87), 0,27 (0,12 – 0,52) odnosno 0,09 (0,02 – 0,26) bolesnika s događajima na 100 bolesnika-godina. Omjer hazarda za plućnu emboliju kod primjene tofacitiniba iznosio je 5,96 (1,75 – 20,33) i 2,99 (0,81 – 11,06) za tofacitinib u dozi od 10 mg primijenjen dva puta dnevno odnosno tofacitinib u dozi od 5 mg primijenjen dva puta dnevno. Stope incidencije (95 % CI) za duboku vensku trombozu kod primjene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno, 5 mg dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,38 (0,20 – 0,67), 0,30 (0,14 – 0,55) odnosno 0,18 (0,07 – 0,39) bolesnika s događajima na 100 bolesnika-godina. Omjer hazarda za duboku vensku trombozu kod primjene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno iznosio je 2,13 (0,80 – 5,69), dok je kod primjene tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno omjer hazarda iznosio 1,66 (0,60 – 4,57), u usporedbi s inhibitorima TNF-a.

U analizi podskupine bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj venske tromboembolije u ispitivanju A3921133, rizik od pojave plućne embolije dodatno se povećao. U usporedbi s inhibitorima TNF-a, omjer hazarda za plućnu emboliju iznosio je 9,14 (2,11 – 39,56) i 3,92 (0,83 – 18,48) za dozu od 10 mg primijenjenu dva puta dnevno odnosno za dozu od 5 mg primijenjenu dva puta dnevno.

Smrtnost

U analizi u tijeku ispitivanja A3921133 opažena je povećana smrtnost unutar 28 dana od posljednjeg liječenja u bolesnika liječenih tofacitinibom, u usporedbi s inhibitorima TNF-a. Stope incidencije (95 % CI) iznosile su 0,89 (0,59 – 1,29) kod primjene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno, 0,57 (0,34 – 0,89) kod primjene tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno i 0,27 (0,12 – 0,51) za inhibitore TNF-a; s omjerom hazarda (95 % CI) od 3,28 (1,55 – 6,95) kod primjene doze od 10 mg dva puta dnevno i od 2,11 (0,96 – 4,67) kod primjene doze od 5 mg dva puta dnevno, u odnosu na inhibitore TNF-a. Smrtnost je uglavnom bila uzrokovana kardiovaskularnim događajima, infekcijama i zloćudnim bolestima.

Stope incidencije (95 % CI) na 100 bolesnika-godina za kardiovaskularnu smrtnost unutar 28 dana od posljednjeg liječenja iznosile su 0,45 (0,24 – 0,75) za tofacitinib u dozi od 10 mg primijenjen dva puta dnevno, 0,24 (0,10 – 0,47) za tofacitinib u dozi od 5 mg primijenjen dva puta dnevno i 0,21 (0,08 – 0,43) za inhibitore TNF-a; s omjerom stope incidencije (95 % CI) od 2,12 (0,80 – 6,20) za dozu od 10 mg primijenjenu dva puta dnevno i od 1,14 (0,36 – 3,70) za dozu od 5 mg primijenjenu dva puta dnevno, u odnosu na inhibitore TNF-a.

Stope smrtnosti na 100 bolesnika-godina za smrtonosne infekcije koje su se pojavile unutar 28 dana od posljednjeg liječenja iznosile su 0,22 (0,09 – 0,46), 0,18 (0,07 – 0,39) i 0,06 (0,01 – 0,22) za tofacitinib u dozi od 10 mg primijenjen dva puta dnevno i tofacitinib u dozi od 5 mg primijenjen dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a, s omjerom stope incidencije od 3,70 (0,71 – 36,5) za dozu od 10 mg primijenjenu dva puta dnevno i 3,00 (0,54 – 30,4) za dozu od 5 mg primijenjenu dva puta dnevno, u odnosu na inhibitore TNF-a.

Ozbiljne infekcije

Stope incidencije na 100 bolesnika-godina za ozbiljne infekcije koje nisu smrtonosne iznosile su 3,51 (2,93 – 4,16), 3,35 (2,78 – 4,01) i 2,79 (2,28 – 3,39) za tofacitinib u dozi od 10 mg primijenjen dva puta dnevno i tofacitinib u dozi od 5 mg primijenjen dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a. U ovom ispitivanju, u koje su bili uključeni bolesnici u dobi od > 50 godina koji su imali čimbenike kardiovaskularnog rizika, rizik od ozbiljnih infekcija i smrtonosnih infekcija dodatno se povećao u bolesnika starijih od 65 godina, u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Bolesnik s ulceroznim kolitisom i venskom tromboembolijom

U produžetku ispitivanja ulceroznog kolitisa koje je u tijeku opaženi su slučajevi plućne embolije i duboke venske tromboze u bolesnika koji su uzimali tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno te su imali podležeći(e) čimbenik(e) venske tromboembolije.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Pfizer Croatia d.o.o. , Slavonska avenija 6, Zagreb 10000
Tel: 01/3908 777; Fax: 01/3980 770

S poštovanjem,



Mirna Pogačić, mag. pharm.

Zamjenica lokalno odgovorne osobe za farmakovigilanciju nositelja odobrenja