

Februar 2020.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

XELJANZ ▼ (tofacitinib): Povećan rizik od venske tromboembolije i povećan rizik od ozbiljnih i fatalnih infekcija

Poštovani,

Nosilac dozvole za lek Xeljanz u Republici Srbiji, Pfizer SRB d.o.o., u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), želi da Vas obavesti o sledećem:

Sažetak

- **Dozno zavisian povećan rizik od ozbiljne venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije, od kojih su neki bili fatalni, i slučajeve duboke venske tromboze, uočen je kod pacijenata koji uzimaju tofacitinib.**
- **Tofacitinib se mora primenjivati s oprezom kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za razvoj venske tromboembolije, bez obzira na indikaciju i doziranje.**
- **Ne preporučuje se primena tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno za terapiju održavanja kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom koji imaju poznate faktore rizika za razvoj venske tromboembolije, osim ako nije dostupna odgovarajuća alternativna terapija.**
- **Preporučena doza kod lečenja reumatoidnog i psorijaznog artritisa od 5 mg dva puta dnevno ne sme se prekoračiti.**
- **Informišite pacijente o znakovima i simptomima venske tromboembolije pre nego što započnu lečenje tofacitinibom i savetujte ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se tokom lečenja kod njih razviju ti simptomi.**
- **Pacijenti stariji od 65 godina izloženi su dodatnom povećanom riziku od pojave ozbiljnih infekcija i smrti usled infekcija. Stoga se primena tofacitiniba kod tih pacijenata sme jedino razmotriti ako nije dostupna odgovarajuća alternativna terapija.**

Dodatne informacije

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze (JAK) i indikovano je za lečenje

- odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom reumatoidnog artritisa ili aktivnog psorijaznog artritisa, koji nisu pokazali adekvatan odgovor na jedan ili više antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti ili nisu podnosili terapiju ovim lekovima.
- odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa koji nisu pokazali adekvatan odgovor na konvencionalnu ili biološku terapiju, odnosno kod pacijenata koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju ovim lekovima.

U maju 2019. godine, nakon preliminarnih analiza rezultata ispitivanja A3921133 (videti ispod), uvedene su privremene mere u vezi sa primenom tofacitiniba kod pacijenata sa faktorima rizika za pojavu venske tromboembolije i zdravstveni radnici su pisanim putem obavešteni o tim merama. Nakon završetka formalnog postupka procene u EU, te privremene mere menjaju se ažuriranim preporukama kao što je navedeno gore u delu „Sažetak“.

Informacije o leku Xeljanz i edukativni materijali za zdravstvene radnike i pacijente biće ažurirani shodno tome.

Dugoročno ispitivanje bezbednosti primene A3921133 kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom

To je otvoreno kliničko ispitivanje koje je u toku (N = 4362) kojim se procenjuje kardiovaskularna bezbednost tofacitiniba u dozi od 5 mg primenjenog dva puta dnevno i tofacitiniba u dozi od 10 mg primenjenog dva puta dnevno u poređenju sa terapijom inhibitorom TNF-a kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom starosne dobi od 50 godina ili više i sa najmanje jednim faktorom kardiovaskularnog rizika.

Nakon rezultata analize podataka u toku ispitivanja, terapijska faza ispitivanja tofacitiniba u dozi od 10 mg primenjenog dva puta dnevno bila je zaustavljena, a pacijenti su prešli na dozu od 5 mg primenjenu dva puta dnevno zbog signala venske tromboembolije i smrtnosti usled svih uzroka.

Venska tromboembolija (plućna embolija i duboka venska tromboza)

U analizi podataka u toku ispitivanja, uočena je povećana i dozno zavisna incidenca venske tromboembolije kod pacijenata lečenih tofacitinibom, u poređenju sa inhibitorima TNF-a. Stope incidence (95 % CI) za plućnu emboliju kod primene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno, 5 mg dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su, redom, 0,54 (0,32 – 0,87), 0,27 (0,12 – 0,52), odnosno 0,09 (0,02 – 0,26) pacijenata sa događajima na 100 pacijent-godina. Odnos hazarda (*hazard ratio* - HR) za plućnu emboliju kod primene tofacitiniba iznosio je 5,96 (1,75 – 20,33) za tofacitinib u dozi od 10 mg primenjen dva puta dnevno i 2,99 (0,81 – 11,06) za tofacitinib u dozi od 5 mg primenjen dva puta dnevno. Stope incidence (95 % CI) za duboku vensku trombozu kod primene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno, 5 mg dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su, redom, 0,38 (0,20 – 0,67), 0,30 (0,14 – 0,55), odnosno 0,18 (0,07 – 0,39) pacijenata sa događajima na 100 pacijent-godina. HR za duboku vensku trombozu kod primene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno iznosio je 2,13 (0,80 – 5,69), dok je kod primene tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno HR iznosio 1,66 (0,60 – 4,57), u poređenju sa inhibitorima TNF-a.

U analizi podgrupe pacijenata sa faktorima rizika za pojavu venske tromboembolije u ispitivanju A3921133, rizik od pojave plućne embolije dodatno je povećan. U poređenju sa inhibitorima TNF-a, HR za plućnu emboliju iznosio je 9,14 (2,11 – 39,56) za dozu od 10 mg primenjenu dva puta dnevno i 3,92 (0,83 – 18,48) za dozu od 5 mg primenjenu dva puta dnevno.

Smrtnost

U analizi podataka u toku ispitivanja A3921133 uočena je povećana smrtnost unutar 28 dana od poslednjeg lečenja kod pacijenata lečenih tofacitinibom, u poređenju sa inhibitorima TNF-a. Stope incidence (95 % CI) iznosile su 0,89 (0,59 – 1,29) kod primene tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno, 0,57 (0,34 – 0,89) kod primene tofacitiniba u dozi od 5 mg dva puta dnevno i 0,27 (0,12 – 0,51) za inhibitore TNF-a; sa HR-om (95 % CI) od 3,28 (1,55 – 6,95) kod primene doze od 10 mg dva puta dnevno i od 2,11 (0,96 – 4,67) kod primene doze od 5 mg dva puta dnevno, u odnosu na inhibitore TNF-a. Smrtnost je uglavnom bila uzrokovana kardiovaskularnim događajima, infekcijama i malignim bolestima.

Stope incidence (95 % CI) na 100 pacijent-godina za kardiovaskularnu smrtnost unutar 28 dana od poslednjeg lečenja iznosile su 0,45 (0,24 – 0,75) za tofacitinib u dozi od 10 mg primenjen dva puta dnevno, 0,24 (0,10 – 0,47) za tofacitinib u dozi od 5 mg primenjen dva puta dnevno i 0,21 (0,08 – 0,43) za inhibitore TNF-a; sa odnosom stope incidence (95 % CI) od 2,12 (0,80 – 6,20) za dozu od 10 mg primenjenu dva puta dnevno i od 1,14 (0,36 – 3,70) za dozu od 5 mg primenjenu dva puta dnevno, u odnosu na inhibitore TNF-a.

Stope smrtnosti na 100 pacijent-godina za fatalne infekcije koje su se pojavile unutar 28 dana od poslednjeg lečenja iznosile su 0,22 (0,09 – 0,46) za tofacitinib u dozi od 10 mg primenjen dva puta dnevno, 0,18 (0,07 – 0,39) za tofacitinib u dozi od 5 mg primenjen dva puta dnevno i 0,06 (0,01 – 0,22) za inhibitore TNF-a, sa odnosom stope incidence od 3,70 (0,71 – 36,5) za dozu od 10 mg primenjenu dva puta dnevno i 3,00 (0,54 – 30,4) za dozu od 5 mg primenjenu dva puta dnevno, u odnosu na inhibitore TNF-a.

Ozbiljne infekcije

Stope incidence na 100 pacijent-godina za ozbiljne infekcije koje nisu fatalne iznosile su 3,51 (2,93 – 4,16) za tofacitinib u dozi od 10 mg primenjen dva puta dnevno, 3,35 (2,78 – 4,01) za tofacitinib u dozi od 5 mg primenjen dva puta dnevno i 2,79 (2,28 – 3,39) za inhibitore TNF-a. U ovom ispitivanju u koje su bili uključeni pacijenti starosti 50 i više godina koji su imali faktore kardiovaskularnog rizika, rizik od ozbiljnih infekcija i fatalnih infekcija dodatno se povećao kod starijih pacijenata koji su imali više od 65 godina, u poređenju sa mlađim pacijentima.

Pacijent sa ulceroznim kolitisom i venskom tromboembolijom

U produžetku ispitivanja ulceroznog kolitisa koje je u toku, uočeni su slučajevi plućne embolije i duboke venske tromboze kod pacijenata koji su uzimali tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno i koji su imali osnovni(e) faktor(e) rizika za razvoj venske tromboembolije.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lek nakon njegovog stavljanja na tržište je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Mole se svi zdravstveni radnici da prijave bilo koju sumnju na neželjene reakcije na lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

- popunjavanjem **online** obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranici ALIMS-a (www.alims.gov.rs)
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Xeljanz možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek u Republici Srbiji, Pfizer SRB d.o.o. koristeći kontakt podatke u nastavku.

Kontakt podaci nosioca dozvole

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja u vezi sa ovim pismom ili primenom leka Xeljanz, te ukoliko želite da prijavite sumnju na neželjene reakcije, molimo Vas da nam se obratite:

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Beograd

Telefon: 011/363 00 28
Fax: 011/363 00 26
e-mail: SRB.AEReporting@pfizer.com

S poštovanjem,

Branka Stojanović

Branka Stojanović, mr sci ph
spec.farmakoterapije
Odgovorno lice za farmakovigilancu

Ljiljana Pitić

mr.sc. Ljiljana Pitić dr.med
spec. kliničke farmakologije
Rukovodilac medicinskog odeljenja