

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Decembrie 2019

▼ **XELJANZ (tofacitinib): risc crescut de tromboembolism venos și risc crescut de infecții grave și letale**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDDMR), compania Pfizer Europe dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

- **În cazul pacienților cărora li se administrează tofacitinib se observă un risc crescut, dependent de doză, de tromboembolism venos (TEV) grav, inclusiv cazuri de embolism pulmonar (EP), unele cazuri fiind letale și tromboză venoasă profundă (TVP).**
- **Tofacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc de TEV cunoscuți, indiferent de indicație și doze.**
- **Nu este recomandată utilizarea tofacitinib 10 mg, de două ori pe zi, ca tratament de întreținere pentru pacienții cu colită ulcerativă care au factori de risc de TEV cunoscuți, exceptând cazurile în care nu este disponibil un tratament alternativ adecvat.**
- **Pentru tratamentul artritei reumatoide și artritei psoriazice, nu trebuie depășită doza recomandată de 5 mg, administrată de două ori pe zi.**
- **Informați pacienții cu privire la semnele și simptomele de TEV înainte să înceapă terapia cu tofacitinib și sfătuiți-i să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă aceste simptome pe durata tratamentului.**
- **Pacienții cu vârsta peste 65 de ani prezintă un risc crescut suplimentar de infecții grave și deces cauzat de infecții. De aceea, tratamentul cu tofacitinib trebuie avut în vedere în cazul acestor pacienți numai dacă nu este disponibil un tratament alternativ adecvat.**

Informații referitoare la problema de siguranță

Tofacitinib este un inhibitor JAK și este indicat:

- În tratamentul artritei reumatoide active, moderată până la severă sau artritei psoriazice active, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii.
- În tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat tratamentul convențional sau cu un agent biologic.

În luna mai 2019, în urma analizelor preliminare ale rezultatelor studiului A3921133 (vezi mai jos), profesioniștilor din domeniul sănătății le-au fost prezentate și comunicate, în scris, măsuri temporare privind utilizarea tofacitinib la pacienții cu factori de risc pentru TEV. În urma finalizării unei proceduri de evaluare formală, aceste măsuri temporare sunt înlocuite cu recomandări actualizate, după cum se specifică în „rezumatul” de mai sus.

Informațiile referitoare la medicamentul Xeljanz și materialele educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți vor fi actualizate în mod corespunzător.

Studiul A3921133 pe termen lung privind siguranța la pacienții cu artrită reumatoidă

Acesta este un studiu clinic în desfășurare, în regim deschis (N=4362) pentru evaluarea siguranței cardiovasculare a tofacitinib 5 mg, de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg, de două ori pe zi, comparativ cu tratamentul cu un inhibitor TNF la pacienții cu artrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani sau peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular.

După rezultatele intermediare, în urma semnalării unor evenimente de TEV și deces de orice cauză, tratamentul de studiu cu tofacitinib 10 mg, de două ori pe zi a fost întrerupt, iar pacienții au fost trecuți pe doza de 5 mg, administrat de două ori pe zi.

Tromboembolism venos (EP și TVP)

În cadrul analizei intermediare, a fost observată o incidență crescută și dependentă de doză a TEV la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii TNF. Ratele de incidență (ÎÎ 95%) pentru EP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii TNF au fost 0,54 (0,32 – 0,87), 0,27 (0,12 – 0,52) și respectiv 0,09 (0,02 – 0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Rata hazardului (Hazard Ratio, HR) pentru EP cu tofacitinib a fost de 5,96 (1,75 – 20,33) și 2,99 (0,81 – 11,06) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și, respectiv, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi. Ratele de incidență (ÎÎ 95%) pentru TVP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii TNF au fost 0,38 (0,20 – 0,67), 0,30 (0,14 – 0,55) și respectiv 0,18 (0,07 – 0,39) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. HR pentru TVP cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost 2,13 (0,80 – 5,69), iar pentru 5 mg de două ori pe zi HR a fost 1,66 (0,60 – 4,57), comparativ cu inhibitorii TNF.

Într-o analiză de subgrup la pacienții cu factori de risc pentru TEV din cadrul studiului A3921133, riscul pentru EP a fost mai mare. Comparativ cu inhibitorii TNF, HR pentru EP a fost 9,14 (2,11 – 39,56) și 3,92 (0,83 – 18,48) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și, respectiv, 5 mg de două ori pe zi.

Mortalitate

În analiza intermediară a studiului A3921133, a fost observată mortalitate crescută în interval de 28 de zile de la ultimul tratament la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu inhibitori TNF. Rata de incidență (ÎÎ 95%) a fost de 0,89 (0,59 – 1,29) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 0,57 (0,34 – 0,89) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 0,27 (0,12 – 0,51) pentru inhibitorii TNF; cu o HR (ÎÎ 95%) de 3,28 (1,55 – 6,95) pentru 10 mg de două ori pe zi și de 2,11 (0,96 – 4,67) pentru 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii TNF. Mortalitatea a fost cauzată, în principal, de evenimente cardiovasculare, infecții și neoplazii.

Pentru mortalitatea cardiovasculară în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, ratele de incidență (ÎÎ 95%) per 100 pacient-ani au fost 0,45 (0,24 – 0,75) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 0,24 (0,10 – 0,47) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și 0,21 (0,08 – 0,43) pentru inhibitorii TNF; cu un raport al ratei de incidență (RRI) (ÎÎ 95%) de 2,12 (0,80 – 6,20) pentru 10 mg de două ori pe zi și de 1,14 (0,36 – 3,70) pentru 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii TNF.

Pentru infecțiile letale în interval de 28 de zile de la ultimul tratament, rata mortalității per 100 pacient-ani au fost de 0,22 (0,09 – 0,46), 0,18 (0,07 – 0,39) și 0,06 (0,01 – 0,22) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, inhibitorii TNF, cu o RRI de 3,70 (0,71 – 36,5) pentru 10 mg de două ori pe zi și 3,00 (0,54 – 30,4) pentru 5 mg de două ori pe zi, față de inhibitorii TNF.

Infecții grave

Pentru infecțiile grave non-letale, ratele de incidență per 100 pacient-ani au fost de 3,51 (2,93 – 4,16), 3,35 (2,78 – 4,01) și 2,79 (2,28 – 3,39) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, 5 mg de două ori pe zi și respectiv inhibitorii TNF. În acest studiu în care au fost înrolați pacienți cu vârsta peste 50 de ani și cu factori de risc CV, riscul de infecții grave și infecții letale a fost mai mare la pacienții vârstnici de peste 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri.

Pacienți cu colită ulcerativă și TEV

În cadrul studiului extins, aflat în desfășurare privind colită ulcerativă, au fost observate cazuri de EP și TVP la pacienții care utilizau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și având unul sau mai mulți factori de risc preexistenți pentru TEV.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată asociată cu medicamentul Xeljanz▼, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48,
Sector 1, București, 011478- RO, România
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +40 213 163 497
E-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Pfizer Romania SRL

Willbrook Platinum Business and Convention Center

Șos. București-Ploiești 172-176, Clădirea B, et. 5, sect. 1, 013686-București

e-mail: ROU.AEReporting@pfizer.com

Tel: +40 21 207 28 00

Fax: +40 21 207 28 06

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Coordonatele de contact ale reprezentantului local al Deținătorului de autorizație de punere pe piață

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la medicamentul Xeljanz, vă rugăm să contactați Departamentul de Informații medicale al reprezentanței locale a companiei Pfizer: MedicalInformationRomania@pfizer.com

Cu deosebit respect,

Sergiu Mosoia

Director Medical Pfizer România