

FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

2019. november 28.

▼ ¹XELJANZ (tofacitinib): vénás thromboembolia, valamint súlyos és halálos fertőzések fokozott kockázata

Tisztelt Doktornő/Doktor Úr!

Az Európai Gyógyszerügynökséggel és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel egyeztetve a Pfizer Europe a következőkről szeretné tájékoztatni Önt:

Összefoglalás

- A tofacitinib-kezelésben részesülő betegekben a súlyos vénás thromboembolia (VTE) megnövekedett kockázatát figyelték meg, köztük tüdőembóliás (PE) eseteket, amelyek közül néhány halálos volt, valamint mélyvénás trombózis (MVT) eseteket. A kockázatonövekedés dózisfüggést mutatott.
- A tofacitinibet indikációtól és az adagolástól függetlenül óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél ismert VTE kockázati tényezők állnak fenn.
- Ismert VTE kockázati tényezőkkel rendelkező colitis ulcerosás (CU) betegeknél nem ajánlott a napi kétszeri 10 mg tofacitinib fenntartó kezelésre kivéve, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés.
- Rheumatoid arthritis kezelésére az ajánlott napi kétszeri 5 mg-os adagot vagy a naponta egyszeri 11 mg-os adagot nem szabad túllépni.
- Arthritis psoriatica kezelésére a napi kétszeri 5 mg-os ajánlott adagot nem szabad túllépni.
- A tofacitinib-kezelés megkezdése előtt tájékoztatni kell a betegeket a VTE jeleiről és tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket, hogy ha ezeket a tüneteket észlelik a kezelés során, azonnal forduljanak orvoshoz!
- A 65 év feletti betegeknél fokozottan növekszik a súlyos fertőzések és a fertőzések miatti elhalálozás kockázata. Ezért ezeknél a betegeknél a tofacitinib-kezelés csak akkor vehető számításba, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés.

Háttérinformációk a gyógyszerbiztonsági aggályról

A tofacitinib egy JAK-gátló, ami a következő állapotok kezelésére javallott:

- közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritis vagy aktív arthritis psoriatica kezelése azoknál a felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre.

¹ ▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

- közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa kezelése, olyan felnőtt betegeknél, akiknél a hagyományos terápia, vagy egy biológiai gyógyszer hatástalanná vált, vagy nem megfelelően reagáltak, illetve intoleránsak a hagyományos terápiára, vagy egy biológiai gyógyszerre.

Az A3921133-as vizsgálat eredményeinek előzetes elemzéseit követően (lásd alább) 2019 májusában átmeneti intézkedéseket vezettek be a tofacitinib VTE kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan, és ezeket írásban közölték az egészségügyi szakemberekkel. A hivatalos felülvizsgálati eljárás befejezését követően ezeket az ideiglenes intézkedéseket frissített ajánlások váltják fel, amint az a fenti összefoglalóban szerepel. A Xeljanz kísérőiratait, valamint az egészségügyi szakembereknek szánt oktatóanyagokat és a betegeknek szóló tájékoztató anyagokat ennek megfelelően frissíteni fogják.

Az A3921133-as hosszú távú gyógyszerbiztonsági vizsgálat rheumatoid arthritises betegeknél

Ez egy folyamatban lévő, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat (N = 4362), a napi kétszer 5 mg és a napi kétszer 10 mg tofacitinib cardiovascularis biztonságosságának értékelésére egy TNF-gátlóval összehasonlítva olyan 50 éves vagy idősebb rheumatoid arthritises betegeknél, akiknél legalább egy cardiovascularis kockázati tényező áll fenn.

Az időközi eredmények értékelését követően a VTE és a bármely okból bekövetkező elhalálozás magasabb kockázata miatt a napi kétszeri 10 mg tofacitinib-kezelést abbahagyták, és a betegeket napi kétszeri 5 mg-ra állították át.

Vénás thromboembolia (PE és MVT)

Az időközi elemzés során a tofacitinibbel kezelt betegeknél megnövekedett és dóziszfüggő VTE incidenciát figyeltek meg a TNF-gátlókkal végzett kezeléshez képest. A napi kétszeri 10 mg tofacitinib, a napi kétszeri 5 mg és a TNF-gátlók esetében a PE incidenciájának aránya (95% CI) rendre 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) és 0,09 (0,02–0,26) beteg volt a 100 betegévre vetített események számát tekintve. A PE kockázati aránya (HR) tofacitinib-kezeléssel 5,96 (1,75–20,33) és 2,99 (0,81–11,06) volt napi kétszeri 10 mg tofacitinib, illetve napi kétszeri 5 mg tofacitinib esetében. A napi kétszeri 10 mg tofacitinib, a napi kétszeri 5 mg tofacitinib és a TNF-gátlók esetében az MVT incidenciájának aránya (95% CI) rendre 0,38 (0,20–0,67), 0,30 (0,14–0,55) és 0,18 (0,07–0,39) beteg volt a 100 betegévre vetített események számát tekintve. Napi kétszeri 10 mg tofacitinib-kezeléssel az MVT HR értéke 2,13 (0,80–5,69) volt, napi kétszeri 5 mg esetében a HR érték 1,66 (0,60–4,57) volt a TNF-gátlókkal összehasonlítva.

Az A3921133-as vizsgálatban a VTE kockázati tényezőkkel rendelkező betegek alcsoportjának elemzésében a PE kockázata tovább nőtt. Napi kétszeri 10 mg tofacitinib mellett a PE HR értéke 9,14 (2,11–39,56) volt, napi kétszeri 5 mg esetében a HR érték 3,92 (0,83–18,48) volt a TNF-gátlókkal végzett kezeléshez képest.

Mortalitás

Az A3921133-as vizsgálat időközi elemzésében a tofacitinib-kezelésben részesülő betegeknél a TNF-gátlókhöz képest az utolsó kezeléstől számított 28 napon belül megnőtt az elhalálozás. Az incidencia aránya (95% CI) napi kétszeri 10 mg tofacitinib esetében 0,89 (0,59–1,29), napi kétszeri 5 mg tofacitinib esetében 0,57 (0,34–0,89), a TNF-gátlók esetében 0,27 (0,12–0,51) volt. A HR (95% CI) értéke 3,28 (1,55–6,95) volt a napi kétszeri 10 mg esetén és 2,11 (0,96–4,67) volt a napi kétszeri 5 mg esetén a TNF-gátlókkal végzett kezeléshez képest. A mortalitás fő okai a cardiovascularis események, fertőzések és rosszindulatú daganatok voltak.

Az utolsó kezeléstől számított 28 napon belüli cardiovascularis mortalitás incidencia aránya (95% CI) napi kétszeri 10 mg tofacitinib esetében 0,45 (0,24–0,75), napi kétszeri 5 mg tofacitinib esetében 0,24 (0,10–0,47), TNF-gátlók esetében 0,21 (0,08–0,43) volt. Az incidencia arányok hányadosa (IRR) (95% CI) 2,12 (0,80–6,20) volt a napi

kétszeri 10 mg esetén és 1,14 (0,36–3,70) volt a napi kétszeri 5 mg esetén a TNF-gátlókkal végzett kezeléshez képest.

Az utolsó kezeléstől számított 28 napon belüli végzetes fertőzések esetében a mortalitás 100 betegre vetítve 0,22 (0,09–0,46), 0,18 (0,07–0,39) és 0,06 (0,01–0,22) volt a napi kétszeri 10 mg tofacitinib, a napi kétszeri 5 mg tofacitinib és a TNF-gátlók esetében, ami mellett az IRR napi kétszeri 10 mg esetén 3,70 (0,71–36,5) és napi kétszeri 5 mg esetén 3,00 (0,54–30,4) volt a TNF-gátlókkal végzett kezeléshez képest.

Súlyos fertőzések

A nem halálos súlyos fertőzések incidenciája 100 betegre vetítve rendre 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) és 2,79 (2,28–3,39) volt napi kétszeri 10 mg tofacitinib, napi kétszeri 5 mg tofacitinib és a TNF-gátlók esetében. Ebben a vizsgálatban, amelybe olyan, legalább 50 éves beteget vontak be, akiknél CV kockázati tényezők álltak fent, a súlyos és halálos fertőzések kockázata tovább nőtt a 65 évesnél idősebb betegeknél a fiatalabb betegekhez képest.

A colitis ulcerosás (CU) beteg és a VTE

A folyamatban lévő kiterjesztett CU-vizsgálatban PE- és MVT-eseteket figyeltek meg a napi kétszeri 10 mg tofacitinibet kapó betegeknél, akiknél VTE kockázati tényező(k) állt(ak) fenn.

FELHÍVÁS MELLÉKHATÁSOK BEJELENTÉSÉRE

Az egészségügyi szakembereket ismételten arra kérjük, hogy jelentsék be a Xeljanz-zal összefüggő feltételezett mellékhatásokat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI) a jogszabályi kötelezettségnek megfelelően.

A mellékhatások az OGYÉI felé az alábbi módokon jelenthetők be:

<p>1. <u>On-line bejelentőlap</u> Az on-line bejelentőlap elektronikusan kitölthető, és egy kattintással egyszerűen továbbítható az OGYÉI részére. https://www.ogyei.gov.hu/on_line_mellekhatas_jelentes_egeszsegugyi_szakembereknek</p>	<p>2. <u>Letölthető bejelentőlap</u> https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat_bejelentolap2015_MG2.pdf A bejelentőlap elektronikusan vagy kinyomtatás után kézzel is kitölthető, és az OGYÉI részére e-mailben, faxon vagy postai úton küldhető vissza az alábbi elérhetőségek valamelyikére: E-mail: adr.box@ogyei.gov.hu Fax: +36-1-886-9472 Levelezési cím: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, 1372 Budapest, Pf. 450.</p>
--	--

A gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásokat a Pfizer Kft-nek is jelentheti az alábbi elérhetőségeken:

Cím: 1123 Budapest, Alkotás utca 53.
Telefon: +36-1-488-3730
+36-30-383-8906
E-mail: HUN.AEReporting@pfizer.com

A mellékhatás-bejelentését csak egy helyre juttassa el, vagy az OGYÉI-nek vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának!

A Xeljanz (tofacitinib) alkalmazásával kapcsolatban további információért kérjük, keresse a Pfizer Orvosi Információs Szolgálatát az alábbi elérhetőségek bármelyikén:

e-mail-ben: medinfo.hungary@pfizer.com

postai úton: 1123, Budapest Alkotás u. 53.
telefonon: +36-1-488-3783
faxon: +36-1-488-3738

Kérjük, további információkért olvassa el a Xeljanz alkalmazási előírását, amely a következő hivatkozásról érhető el: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_hu.pdf.

Tisztelettel:



Dr. Fabó Tibor
orvosigazgató
Pfizer Kft.