

Säkerhetsinformation till hälso- och sjukvården

6 februari 2020

▼ XELJANZ (tofacitinib): ökad risk för venös tromboembolism och ökad risk för allvarliga och dödliga infektioner

Till hälso- och sjukvårdspersonal:

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket informerar Pfizer Europa om följande:

Sammanfattning

- **En dosberoende riskökning för allvarlig venös tromboembolism (VTE), som omfattar fall av lungemboli (PE), varav vissa med dödlig utgång, samt djup ventrombos (DVT), har påvisats hos patienter som behandlas med tofacitinib.**
- **Tofacitinib ska användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för VTE, oavsett indikation och dosering.**
- **Användning av tofacitinib 10 mg två gånger dagligen som underhållsbehandling rekommenderas inte till patienter med ulcerös kolit (UC) som har kända riskfaktorer för VTE, utom i de fall då det saknas lämplig alternativ behandling.**
- **Vid behandling av reumatoid artrit och psoriasisartrit ska den rekommenderade dosen 5 mg två gånger dagligen inte överskridas.**
- **Informera patienter om tecken och symtom på VTE innan de påbörjar behandling med tofacitinib och informera dem om att de ska söka vård omedelbart om de utvecklar dessa symtom under behandling.**
- **Patienter som är äldre än 65 år har en ytterligare ökad risk för allvarliga infektioner och dödlighet till följd av infektioner. Tofacitinib ska därför endast övervägas till dessa patienter om det saknas lämplig alternativ behandling.**

Bakgrund till riskerna

Tofacitinib är en JAK-hämmare och är indicerat för behandling av

- vuxna patienter med måttlig till svår reumatoid artrit eller aktiv psoriasisartrit hos patienter som har haft otillräcklig effekt eller som varit intoleranta mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika.
- vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit som har fått otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel.

I maj 2019 introducerades och kommunicerades temporära åtgärder skriftligen till hälso- och sjukvårdspersonal gällande användning av tofacitinib hos patienter med riskfaktorer för VTE, efter de preliminära analyserna av resultaten från studie A3921133. Efter finaliseringen av en formell granskningsprocedur ersätts dessa temporära åtgärder med uppdaterade rekommendationer, som listas i ”Sammanfattning” ovan.

Produktinformationen för Xeljanz och utbildningsmaterialet riktat till hälso- och sjukvård samt patienter kommer att uppdateras i enlighet med detta.

Studie A3921133 om långtidssäkerhet hos patienter med reumatoid artrit

Detta är en pågående öppen klinisk studie (N=4 362) för att utvärdera kardiovaskulär säkerhet för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, jämfört med en TNF-hämmande behandling hos patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och som hade minst en kardiovaskulär riskfaktor.

Efter interimresultaten stoppades studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och patienter bytte till 5 mg två gånger dagligen till följd av en signal gällande VTE och totalmortalitet (död oavsett orsak).

Venös tromboembolism (PE och DVT)

I interimanalysen observerades en ökad och dosberoende incidens av VTE hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. Incidensen (95 % konfidensintervall, KI) av PE med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, 5 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare var 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) respektive 0,09 (0,02–0,26) patienter med händelser (PE) per 100 patientår. Riskkvoten (HR) för PE med tofacitinib var 5,96 (1,75–20,33) och 2,99 (0,81–11,06) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 5 mg två gånger dagligen. Incidensen (95 % KI) av DVT med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, 5 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare var 0,38 (0,20–0,67), 0,30 (0,14–0,55) respektive 0,18 (0,07–0,39) patienter med händelser (DVT) per 100 patientår. Jämfört med TNF-hämmare var HR för DVT med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen 2,13 (0,80–5,69) och med 5 mg två gånger dagligen var HR 1,66 (0,60–4,57).

I en subgruppsanalys av patienter med riskfaktorer för VTE i studie A3921133, var risken för PE ytterligare förhöjd. Jämfört med TNF-hämmare var HR för PE 9,14 (2,11–39,56) och

3,92 (0,83–18,48) för 10 mg tofacitinib två gånger dagligen respektive 5 mg tofacitinib två gånger dagligen.

Mortalitet

I interimanalysen av studien A3921133 observerades en ökad mortalitet inom 28 dagar efter den sista behandlingen hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. Incidensen (95 % KI) var 0,89 (0,59–1,29) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, 0,57 (0,34–0,89) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och 0,27 (0,12–0,51) för TNF-hämmare; HR var (95 % KI) 3,28 (1,55–6,95) för 10 mg två gånger dagligen och 2,11 (0,96–4,67) för 5 mg två gånger dagligen jämfört med TNF-hämmare. Mortaliteten berodde främst på kardiovaskulära händelser, infektioner och maligniteter.

För kardiovaskulär mortalitet inom 28 dagar efter den sista behandlingen, var incidensen (95 % KI) per 100 patientår 0,45 (0,24–0,75) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, 0,24 (0,10–0,47) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och 0,21 (0,08–0,43) för TNF-hämmare, med en incidenskvot (IRR) (95 % KI) på 2,12 (0,80–6,20) för 10 mg två gånger dagligen och 1,14 (0,36–3,70) för 5 mg två gånger dagligen jämfört med TNF-hämmare.

För dödliga infektioner inom 28 dagar efter den sista behandlingen var mortaliteten per 100 patientår 0,22 (0,09–0,46), 0,18 (0,07–0,39) och 0,06 (0,01–0,22) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, tofacitinib 5 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. IRR var 3,70 (0,71–36,5) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och 3,00 (0,54–30,4) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen jämfört med TNF-hämmare.

Allvarliga infektioner

För allvarliga infektioner som inte var dödliga, var incidensen per 100 patientår 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) och 2,79 (2,28–3,39) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, tofacitinib 5 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. I denna studie, som innefattade patienter >50 år och med kända kardiovaskulära riskfaktorer, ökade risken ytterligare för allvarliga infektioner och dödliga infektioner hos patienter som var äldre än 65 år, jämfört med yngre patienter.

Patienter med ulcerös kolit (UC) och VTE

I den pågående förlängningsstudien av UC har fall av PE och DVT observerats hos patienter som använder tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och som har underliggande riskfaktor(er) för VTE.

Produktresumé för Xeljanz finns på fass.se.

Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Kontakt på Pfizer AB

För ytterligare information eller vid frågor, var god kontakta Pfizers medicinska information på följande telefonnummer: 08-550 52 000 eller email: eumedinfo@pfizer.com.

Med vänlig hälsning

Christoph Varenhorst, MD, PhD

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Christoph Varenhorst', written in a cursive style.

Country Medical Director, Pfizer AB, Sverige