

Tämä lääketurvaviedote jaetaan kaikille reumatologeille, gastroenterologeille, kardiologeille, sisätautien, keuhkosairauksien ja akuuttilääketieteen erikoislääkäreille sekä pediatrisille gastroenterologeille. Lisäksi näiden erikoisalojen klinikoiden ylilääkäreitä pyydetään varmistumaan siitä, että myös näiden alojen erikoistuvat lääkärit saavat tämän lääketurvaviedotteen. Lisäksi tiedote jaetaan terveyskeskuslääkäreille, yleislääkäreinä toimiville ja apteekkeille.

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

7.2.2020

XELJANZ (tofasitinibi): Lisääntynyt laskimotromboembolioiden ja vakavien infektioiden ja kuolemaan johtavien infektioiden riski

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Myyntiluvan haltija Pfizer Europe MA EEIG tiedottaa Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kanssa sovitun mukaisesti seuraavaa:

Yhteenveto

- **Tofasitinibia käyttävillä potilailla on havaittu annoksesta riippuvainen lisääntynyt vakavan laskimotromboembolian riski, mukaan lukien keuhkoemboliat (KE), joista osa johti kuolemaan, ja syvät laskimotukokset (SLT).**
- **Tofasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä.**
- **Annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.**
- **Nivelreuman ja nivelpsoriaasin hoidossa suositusannosta 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei pidä ylittää.**
- **Potilaille on kerrottava laskimotromboembolian oireista ja merkeistä ennen tofasitinibihoidon aloittamista ja neuvottava heitä hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos tällaisia oireita ilmaantuu hoidon aikana.**
- **Yli 65-vuotiailla potilailla on muita suurempi vakavien infektioiden ja kuolemaan johtavien infektioiden riski. Siksi tofasitinibihoidon käyttöä yli 65-vuotiaille potilaille on harkittava vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.**

Turvallisuushuolen taustatietoa

Tofasitinibi on JAK-estäjä ja se on tarkoitettu

- kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman tai aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle tai jotka eivät siedä niitä.

- kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävä vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä.

Toukukuussa 2019 tutkimuksen A3921133 tulosten alustavan arvioinnin perusteella (ks. alla) esitettiin väliaikaisia rajoituksia tofasitinibin käyttöön potilaille, joilla on laskimotromboemolian riskitekijöitä, ja näistä rajoituksista informoitiin lääkäreitä kirjallisesti. Virallisen arviointiprosessin päätyttyä nämä väliaikaiset rajoitukset korvataan päivitettyillä suosituksilla, jotka on esitetty edellä ”**Yhteenveto**”-kohdassa.

Xeljanzin valmisteyhteenveto ja terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille tarkoitetut koulutusmateriaalit päivitetään vastaavasti.

Pitkäaikainen turvallisuuden seurantatutkimus A3921133 nivelreumapotilailla

Kyseessä on parhaillaan käynnissä oleva avoin kliininen tutkimus (N = 4 362), jossa tofasitinibin kardiovaskulaarista turvallisuutta annoksilla 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja 10 mg kahdesti vuorokaudessa verrataan TNF:n estäjähoitoon vähintään 50-vuotiailla nivelreumapotilailla, joilla on vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä.

Alustavien tulosten perusteella tutkimushoito annoksella 10 mg tofasitinibia kahdesti vuorokaudessa lopetettiin ja potilaiden annostukseksi vaihdettiin 5 mg kahdesti vuorokaudessa laskimotromboemboloihin ja yleiseen kuolleisuuteen liittyvien signaalien vuoksi.

Laskimotromboembolia (keuhkoembolia (KE) ja syvä laskimotukos (SLT))

Väliallyysissä havaittiin tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboemolian suurentunut ja annosriippuvainen ilmaantuvuus verrattuna TNF:n estäjiä saaneisiin potilaisiin. KE:n ilmaantumistiheys (incidence rate, IR) (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32–0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12–0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02–0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) KE:n suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96 (1,75–20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81–11,06) verrattuna TNF:n estäjiin. SLT:n ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,38 (0,20–0,67), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,30 (0,14–0,55) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,18 (0,07–0,39) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde SLT:n suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,13 (0,80–5,69) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,66 (0,60–4,57) verrattuna TNF:n estäjiin.

Alaryhmäanalyysissä niistä potilaista, joilla oli laskimotromboemolian riskitekijöitä tutkimuksessa A3921133, KE:n riskin havaittiin olevan vielä suurempi. Riskitiheyksien suhde KE:n suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 9,14 (2,11–39,56) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,92 (0,83–18,48) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kuolleisuus

Tutkimuksen A3921133 välianalyysissä tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuuden, joka ilmeni tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, havaittiin lisääntyneen TNF:n estäjiin verrattuna. Ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,89 (0,59–1,29), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,57 (0,34–0,89) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,27 (0,12–0,51); riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,28 (1,55–6,95) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,11 (0,96–4,67) verrattuna TNF:n estäjiin. Kuolleisuus johtui pääasiassa sydän- ja verisuonitapahtumista, infektioista ja syövästä.

Sydän- ja verisuonikuolleisuuden, joka ilmeni tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,45 (0,24–0,75), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,24 (0,10–0,47) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,21 (0,08–0,43); ilmaantuvuustiheyksien suhde (incidence rate ratio, IRR) (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,12 (0,80–6,20) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,14 (0,36–3,70) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kuolemaan johtaneiden infektioiden, jotka ilmenivät tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, kuolleisuusluku 100 potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,22 (0,09–0,46), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,18 (0,07–0,39) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,06 (0,01–0,22); ilmaantuvuustiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,70 (0,71–36,5) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,00 (0,54–30,4) verrattuna TNF:n estäjiin.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden, jotka eivät johtaneet kuolemaan, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,51 (2,93–4,16), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,35 (2,78–4,01) ja TNF:n estäjiä saaneilla 2,79 (2,28–3,39). Tässä tutkimuksessa, johon otettiin vähintään 50-vuotiaita potilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, vakavien infektioiden ja kuolemaan johtavien infektioiden riski lisääntyi entisestään yli 65-vuotiailla potilailla nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Haavainen paksusuolitulehdus ja laskimotromboembolia

Parhaillaan käynnissä olevassa haavaista paksusuolitulehdusta koskevassa jatkotutkimuksessa potilailla, jotka käyttävät annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ja joilla on jokin laskimotromboem bolian riskitekijä/riskitekijöitä, on havaittu KE- ja SLT-tapauksia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Xeljanziin kohdistuu lääkevalvontaviranomaisten lisäseuranta, jonka merkinä lääkkeen pakkausselosteessa ja valmisteyhteenvedossa on musta kärkikolmio ▼. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on tärkeää. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-riskitasapainon jatkuvan seurannan.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista Xeljanzin epäillyistä haittavaikutuksista joko Fimeaan:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

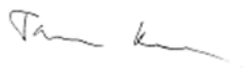
tai myyntiluvan haltijalle:

Sähköposti: FIN.AEReporting@pfizer.com
Pfizer Oy
Lääketurva
Tietokuja 4
00330 Helsinki
Puh. (09) 430 040

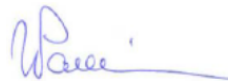
Lisätiedot

Lisätietoja on saatavilla Pfizerin lääketietopalvelusta:
Puhelin: (09) 430 040 (keskus) tai sähköposti: Medical.Information@pfizer.com.

Ystävällisin terveisin,



Tamas Koncz, MD, MSc, PhD
Chief Medical Officer, Inflammation and Immunology
Pfizer Inc.



Jaakko Parkkinen
Lääketieteellinen johtaja
Pfizer Oy