

[Mottaker
Postadresse
Postnummer og sted]

Januar 2020

Bruk av ▼Xeljanz (tofacitinib) gir økt risiko for venøs tromboembolisme og økt risiko for alvorlige og dødelige infeksjoner

Kjære helsepersonell,
Pfizer Norge AS ønsker i samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk å informere om følgende:

Sammendrag

- **Det er sett en doseavhengig økt risiko for alvorlig venøs tromboembolisme inkludert lungeemboli (noen med dødelig utfall) samt dyp venetrombose ved bruk av tofacitinib.**
- **Bruk av tofacitinib hos pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme krever at legen vurderer kritisk om mulig effekt oppveier risikoen for alvorlige bivirkninger. Dette gjelder uavhengig av indikasjon og dosering.**
- **Tofacitinib 10 mg to ganger daglig anbefales ikke til vedlikeholdsbehandling av ulcerøs kolitt hos pasienter med kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme med mindre andre legemidler ikke har effekt eller ikke tolereres.**
- **Ved behandling av revmatoid artritt (RA) og psoriasisartritt bør anbefalt dose på 5 mg to ganger daglig ikke overskrides.**
- **Informér pasienter om tegn og symptomer på venøs tromboembolisme før de starter behandling med tofacitinib. Be pasientene oppsøke lege umiddelbart dersom de får slike symptomer i løpet av behandlingen.**
- **Pasienter over 65 år bør bare behandles med tofacitinib hvis andre legemidler ikke har effekt eller ikke tolereres, på grunn av økt risiko for alvorlige infeksjoner og død grunnet infeksjoner.**

Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen

Tofacitinib er en JAK-hemmer som er indisert til behandling av:

- moderat til alvorlig aktiv RA eller aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler.
- moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

I mai 2019 ble det sendt ut et Kjære helsepersonell-brev om midlertidige begrensninger for bruk av tofacitinib hos pasienter med risikofaktorer for venøs tromboembolisme. Begrensningene ble innført etter en foreløpig gjennomgang av resultatene fra studie A3921133 (se nedenfor). Resultatene er nå vurdert i en formell prosedyre hos EMA. Som følge av dette blir de midlertidige begrensningene erstattet med anbefalinger som er spesifisert i «Sammendrag» over.

Preparatomtale og pakningsvedlegg for Xeljanz samt opplæringsmateriell til helsepersonell og pasienter vil bli oppdatert i tråd med de nye anbefalingene.

Langtids-sikkerhetsstudie A3921133 hos pasienter med RA

Studie A3921133 er en pågående, åpen klinisk studie (N = 4362) som undersøker kardiovaskulær sikkerhet av tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig sammenlignet med TNF-hemmer. Studien inkluderer pasienter med RA som er 50 år eller eldre og som har minst én kardiovaskulær risikofaktor.

Etter en vurdering av foreløpige resultater ble behandlingsarmen med tofacitinib 10 mg to ganger daglig stoppet. Pasientene i denne gruppen byttet til tofacitinib 5 mg to ganger daglig på grunn av et signal om økt risiko for venøs tromboembolisme og død av alle årsaker.

Venøs tromboembolisme

I den foreløpige analysen av resultatene ble det observert en økt og doseavhengig forekomst av venøs tromboembolisme hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere. Insidensratene (95 % KI) for lungeemboli per 100 pasientår for tofacitinib 10 mg to ganger daglig, 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) og 0,09 (0,02–0,26). Hasardratio (HR) for lungeemboli med tofacitinib var 5,96 (1,75–20,33) for 10 mg to ganger daglig og 2,99 (0,81–11,06) for 5 mg to ganger daglig.

Insidensratene (95 % KI) for dyp venetrombose per 100 pasientår for tofacitinib 10 mg to ganger daglig, 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 0,38 (0,20–0,67), 0,30 (0,14–0,55) og 0,18 (0,07–0,39). Sammenlignet med TNF-hemmere var HR for dyp venetrombose med tofacitinib 10 mg to ganger daglig 2,13 (0,80–5,69) og HR for 5 mg to ganger daglig 1,66 (0,60–4,57).

Risikoen for lungeemboli var ytterligere økt i en subgruppeanalyse av pasienter med risikofaktorer for venøs tromboembolisme i studie A3921133. Sammenlignet med TNF-hemmere var HR for lungeemboli 9,14 (2,11–39,56) og 3,92 (0,83–18,48) for henholdsvis 10 mg to ganger daglig og 5 mg to ganger daglig.

Dødelighet

I den foreløpige analysen av studie A3921133 ble det observert økt dødelighet i løpet av 28 dager etter siste behandling hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere. Insidensratene (95 % KI) var 0,89 (0,59–1,29) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig, 0,57 (0,34–0,89) for tofacitinib 5 mg to ganger daglig og 0,27 (0,12–0,51) for TNF-hemmere. HR (95 % KI) var 3,28 (1,55–6,95) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig og 2,11 (0,96–4,67) for 5 mg to ganger daglig sammenlignet med TNF-hemmere. Dødeligheten skyldtes hovedsakelig kardiovaskulære hendelser, infeksjoner og maligniteter.

Insidensratene (95 % KI) per 100 pasientår for kardiovaskulær død i løpet av 28 dager etter siste behandling var 0,45 (0,24–0,75) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig, 0,24 (0,10–0,47) for tofacitinib 5 mg to ganger daglig og 0,21 (0,08–0,43) for TNF-hemmere. Insidensrate-ratio (IRR) (95 % KI) var på 2,12 (0,80–6,20) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig og 1,14 (0,36–3,70) for 5 mg to ganger daglig sammenlignet med TNF-hemmere.

Insidensratene per 100 pasientår (95 % KI) for infeksjoner med dødelig utfall i løpet av 28 dager etter siste behandling var henholdsvis 0,22 (0,09–0,46), 0,18 (0,07–0,39) og 0,06 (0,01–0,22) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig, 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere. IRR (95 % KI) var på 3,70 (0,71–36,5) for 10 mg to ganger daglig og 3,00 (0,54–30,4) for 5 mg to ganger daglig sammenlignet med TNF-hemmere.

Alvorlige infeksjoner

For ikke-dødelige alvorlige infeksjoner var insidensratene per 100 pasientår henholdsvis 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) og 2,79 (2,28–3,39) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig, 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere. I studien som inkluderer pasienter > 50 år som har kardiovaskulære risikofaktorer, ble det observert ytterligere økt risiko for alvorlige infeksjoner og dødelige infeksjoner hos pasienter over 65 år sammenlignet med yngre pasienter.

Pasienter med ulcerøs kolitt og venøs tromboembolisme

I den pågående forlengelsesstudien for ulcerøs kolitt er det observert tilfeller av lungeemboli og dyp venetrombose hos pasienter som får tofacitinib 10 mg to ganger daglig og har underliggende risikofaktor(er) for venøs tromboembolisme.


Rapportering av bivirkninger:

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde alle mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema som er tilgjengelig på: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

For mer informasjon, vennligst se Xeljanz preparatomtale som finnes på www.legemiddelsok.no og hos [Felleskatalogens nettside](#) og app.

Ved spørsmål, vennligst kontakt Pfizer Medical Information på www.pfizer.com/products/product-contact-information.

Vennlig hilsen



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



Erik Hjelvin, MD
Medisinsk direktør
Pfizer