

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

Saskaņota Zāļu valsts aģentūrā

2020. gada 5. februārī

▼ XELJANZ (tofacitinibs): palielināts venozās trombembolijas risks un palielināts nopietnu un letālu infekciju risks

Cienījamais veselības aprūpes speciālist!

Pfizer Europe, vienojoties ar Eiropas Zāļu aģentūru un Latvijas Zāļu valsts aģentūru, vēlas Jūs informēt par sekojošo:

Kopsavilkums

- **Pacientiem, kuri lieto tofacitinibu, ir novērots no devas atkarīgs palielināts smagas venozās trombembolijas (VTE) risks, tajā skaitā plaušu embolija (PE), kas dažos gadījumos bija ar letālu iznākumu, un dziļo vēnu tromboze (DVT).**
- **Tofacitinibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem neatkarīgi no indikācijas un devas.**
- **Pacientiem ar čūlaino kolītu (ČK), kuriem ir zināmi VTE riska faktori, nav ieteicams lietot tofacitiniba uzturošo devu 10 mg divas reizes dienā, izņemot gadījumus, kad nav piemērotas alternatīvas terapijas.**
- **Reimatoīdā artrīta un psoriātiskā artrīta ārstēšanai nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu 5 mg divas reizes dienā.**
- **Pirms tofacitiniba terapijas uzsākšanas informējiet pacientus par VTE simptomiem un iesakiet viņiem nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja terapijas laikā viņiem parādās šie simptomi.**
- **Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, ir arī palielināts nopietnu infekciju risks un mirstība no infekcijām. Tāpēc šiem pacientiem tofacitiniba lietošanu drīkst apsvērt vienīgi tad, ja nav pieejamas alternatīvas terapijas.**

Sīkāka informācija par drošuma apsvērumiem

Tofacitinibs ir JAK inhibitors, un tas ir paredzēts, lai ārstētu

- pieaugušos pacientus ar vidēji smagu un smagu reimatoīdo artrītu vai pacientus ar aktīvu psoriātisko artrītu, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija, vai kuriem ir nepanesība pret vienu vai vairākiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem;
- pieaugušos pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija, atbildes reakcija ir zudusi vai ir standarta terapijas vai bioloģiskā līdzekļa nepanesība.

2019. gada maijā pēc pētījuma A3921133 rezultātu iepriekšējas analīzes (skatīt tālāk) tika ieviesti pagaidu pasākumi attiecībā uz tofacitiniba lietošanu pacientiem ar VTE riska faktoriem un tie tika rakstiski paziņoti veselības aprūpes speciālistiem. Pēc formālās izskatīšanas procedūras pabeigšanas šie pagaidu pasākumi tiek nomainīti ar atjauninātajām rekomendācijām, kā norādīts kopsavilkumā iepriekš.

Attiecīgi tiks atjaunināta Xeljanz zāļu informācija un izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem.

Ilgtermiņa drošuma pētījums A3921133 pacientiem ar reimatoīdo artrītu

Tas ir pašreiz notiekošs atklāts klīniskais pētījums (N=4362), lai izvērtētu tofacitiniba 5 mg divas reizes dienā un tofacitiniba 10 mg divas reizes dienā kardiovaskulāro drošumu, salīdzinot ar TNF inhibitora terapiju pacientiem ar reimatoīdo artrītu vecumā no 50 gadiem un ar vismaz vienu kardiovaskulārā riska faktoru.

Pēc pagaidu rezultātu iegūšanas, VTE signāla un visu cēloņu mirstības dēļ, pētījumā ārstēšana ar tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā tika apturēta un pacientu terapiju nomainīja uz 5 mg divas reizes dienā.

Venozā trombembolija (PE un DVT)

Pagaidu analīzē tika novērots palielināts un no devas atkarīgs VTE rašanās biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar tofacitinibu, salīdzinot ar TNF inhibitoriem. PE gadījumu biežums (95% TI) tofacitinibam 10 mg divas reizes dienā, 5 mg divas reizes dienā un TNF inhibitoriem bija attiecīgi 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) un 0,09 (0,02–0,26) pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem. Riska attiecība (*hazard ratio* – HR) PE gadījumiem bija 5,96 (1,75–20,33) un 2,99 (0,81–11,06) attiecīgi tofacitinibam 10 mg divas reizes dienā un tofacitinibam 5 mg divas reizes dienā. DVT gadījumu biežums (95% TI) tofacitinibam 10 mg divas reizes dienā, 5 mg divas reizes dienā un TNF inhibitoriem bija attiecīgi 0,38 (0,20–0,67), 0,30 (0,14–0,55) un 0,18 (0,07–0,39) pacienti ar notikumiem uz 100 pacientgadiem. Salīdzinot ar TNF inhibitoriem, HR DVT gadījumiem ar tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā bija 2,13 (0,80–5,69), un 1,66 (0,60–4,57) 5 mg divas reizes dienā.

Apakšgrupu analīzē pacientiem ar VTE riska faktoriem pētījumā A3921133 PE risks bija vēl lielāks. Salīdzinot ar TNF inhibitoriem, HR PE gadījumiem bija attiecīgi 9,14 (2,11–39,56) un 3,92 (0,83–18,48) tofacitinibam 10 mg divas reizes dienā un tofacitinibam 5 mg divas reizes dienā.

Mirstība

Pētījuma A3921133 pagaidu analīzē ar tofacitinibu ārstētiem pacientiem tika novērota palielināta mirstība 28 dienu laikā pēc pēdējās devas, salīdzinot ar TNF inhibitoriem. Gadījumu biežums (95% TI) bija 0,89 (0,59–1,29) tofacitinibam 10 mg divas reizes dienā, 0,57 (0,34–0,89) tofacitinibam 5 mg divas reizes dienā un 0,27 (0,12–0,51) TNF inhibitoriem; HR (95% TI) – 3,28 (1,55–6,95) ar 10 mg divas reizes dienā un 2,11 (0,96–4,67) ar 5 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar TNF inhibitoriem. Mirstības cēlonis galvenokārt bija kardiovaskulāri notikumi, infekcijas un ļaundabīgi audzēji.

Kardiovaskulārās mirstības 28 dienu laikā pēc pēdējās zāļu devas gadījumu biežums (95% TI) uz 100 pacientgadiem bija 0,45 (0,24–0,75) tofacitinibam 10 mg divas reizes dienā, 0,24

(0,10–0,47) tofacitinibam 5 mg divas reizes dienā, un 0,21 (0,08–0,43) TNF inhibitoriem; ar gadījumu biežuma attiecību (*incidence rate ratio* – IRR) (95% TI) 2,12 (0,80–6,20) devai 10 mg divas reizes dienā un 1,14 (0,36–3,70) devai 5 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Letālas infekcijas 28 dienu laikā kopš pēdējās ārstēšanas devas mirstības rādītājs uz 100 pacientgadiem bija 0,22 (0,09–0,46), 0,18 (0,07–0,39) un 0,06 (0,01–0,22) attiecīgi tofacitinibam 10 mg divas reizes dienā, 5 mg divas reizes dienā un TNF inhibitoriem; IRR bija 3,70 (0,71–36,5) devai - 10 mg divas reizes dienā un 3,00 (0,54–30,4) devai - 5 mg divas reizes dienā, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Smagas infekcijas

Neletālām smagām infekcijām gadījumu biežums uz 100 pacientgadiem bija 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) un 2,79 (2,28–3,39) attiecīgi tofacitinibam 10 mg divas reizes dienā un 5 mg divas reizes dienā un TNF inhibitoriem. Šajā pētījumā, kurā uzņēma pacientus vecumā > 50 gadiem un ar KV riska faktoriem, smagu infekciju un letālu infekciju risks bija vēl lielāks gados vecākiem pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Pacienti ar čūlaino kolītu (ČK) un VTE

Pāšreiz notiekošā ČK pāģarinājuma pētījumā PE un DVT gadījumi tika novēroti pacientiem, kuri lieto tofacitinibu 10 mg divas reizes dienā un kuriem ir esoši VTE riska faktori.

Ziņošana par blakusparādībām

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA mājaslapā www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes “Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci” un izvēloties “Ziņo par zāļu blaknēm”, un “Ārstniecības personas, farmaceita ziņojuma veidlapa”. Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka kontaktinformācija

Par novērotajām blakusparādībām Jūs varat ziņot arī Pfīzer uz e-pastu:

LVA.AEReporting@pfizer.com.

Papildu informācijas iegūšanai, lūdzu, sazinieties ar Pfīzer Luxembourg SARL filiāli Latvijā, Matrožu iela 15A, Rīga, LV-1048, tālrunis +371 67035775.

Papildu informācija

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Ar cieņu,



Gatis Reiteris

Medicīniskais vadītājs

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā



Tamas Koncz, MD, MSc, PhD

Chief Medical Officer, Inflammation and Immunology

Pfizer Inc.



Gita Mālmāne

Reģistrācijas daļas vadītāja

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā