

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

Praha, 27. března 2019

**XELJANZ▼** (tofacitinib): Zvýšené riziko plicní embolie a mortality v klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou léčených tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně

**Vážená paní doktorko/vážený pane doktore,**

Držitel rozhodnutí o registraci společnost Pfizer ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou lékovou agenturou by Vás rádi informovali o zvýšeném riziku plicní embolie a mortality v klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou léčených tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně.

### Shrnutí problematiky

- **V probíhajícím klinickém hodnocení byl u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) užívajících tofacitinib 10 mg dvakrát denně hlášen zvýšený výskyt plicní embolie a celkové mortality. Do této studie jsou zařazeni pacienti s RA starší 50 let a s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem.**
- **Celková incidence plicní embolie v tomto klinickém hodnocení byla v rameni s tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně 5-krát vyšší než v rameni s TNF inhibitorem a přibližně 3-krát vyšší než u tofacitinibu v ostatních klinických studiích klinického programu s tofacitinibem.**
- **Dávka tofacitinibu 10 mg dvakrát denně není v indikaci revmatoidní artritidy v Evropské unii schválena.**
- **Předepisující lékaři musí postupovat v souladu se schváleným Souhrnem údajů o přípravku (SPC). Dávka tofacitinibu schválená v indikaci revmatoidní artritidy je 5 mg dvakrát denně.**
- **Pacienti užívající tofacitinib v jakékoliv indikaci, musí být sledováni, zda nemají příznaky plicní embolie, a musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se u nich takovéto příznaky objeví.**

### Další informace o bezpečnostní otázce

Tofacitinib je indikovaný k léčbě revmatoidní artritidy (RA) a psoriatické artritidy (PsA) v doporučené dávce 5 mg dvakrát denně. Přípravek Xeljanz je rovněž schválen pro léčbu ulcerózní kolitidy (UC) v doporučené dávce 10 mg dvakrát denně po dobu prvních 8 týdnů a následně 5 mg dvakrát denně.

Klinické hodnocení A3921133 je otevřená studie k hodnocení bezpečnosti tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně a v dávce 10 mg dvakrát denně v porovnání s inhibitorem tumor nekrotizujícího faktoru (TNFi) u pacientů s revmatoidní artritidou. Tato studie byla vyžádána regulačními autoritami a byla navržena k hodnocení rizika kardiovaskulárních příhod při léčbě tofacitinibem u pacientů starších 50 let, kteří současně mají alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, např. současný kuřák, hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, prodělaná srdeční příhoda, rodinná anamnéza ICHS, extra-artikulární projevy RA. Všichni pacienti při zařazení do studie současně užívali methotrexát ve stabilní dávce.

Externí výbor pro monitorování bezpečnosti na základě předběžné revize dat studie A3921133 shledal statisticky a klinicky významný rozdíl v incidenci plicní embolie při léčbě tofacitinibem 10

mg dvakrát denně ve srovnání s aktivní kontrolou TNFi. Celková incidence na paciento-rok v rameni s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla více než 5-krát vyšší než v rameni s TNFi a je asi 3-krát vyšší než incidence pozorovaná v ostatních klinických studiích s tofacitinibem. Navíc celková mortalita v rameni s tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla vyšší v porovnání s tofacitinibem 5 mg dvakrát denně a se skupinou TNFi.

Držitel rozhodnutí o registraci modifikoval studii A3921133 tak, že pacienti ve skupině s tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně budou převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně po dobu trvání studie.

Současně probíhají další hodnocení údajů ze studie A3921133 a jejich případný dopad na Informace o přípravku ve všech momentálně schválených indikacích přípravku Xeljanz v EU.

Připomínáme předepisujícím lékařům, aby pro léčbu revmatoidní artritidy dodržovali schválenou dávku 5 mg dvakrát denně. Pacienti užívající tofacitinib v jakékoliv indikaci musí být sledováni stran příznaků plicní embolie a poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich takového příznaku projeví.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL. Vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování**, které umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinky.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Nežádoucí účinky lze také hlásit společnosti Pfizer, spol. s r.o., držiteli rozhodnutí o registraci, na email: [CZE.AEReporting@pfizer.com](mailto:CZE.AEReporting@pfizer.com)

### **Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci**

Pfizer, spol. s r.o.

Stroupežnického 3191/17

150 00 Praha 5 – Smíchov

Tel: +420 283 004 111

Email: [info.cz@pfizer.com](mailto:info.cz@pfizer.com)

Web: [www.pfizer.cz](http://www.pfizer.cz)

S pozdravem

MUDr. Vojtěch Kotrč  
Medical Director

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