

7. februar 2020

## **▼ XELJANZ (tofacitinib): øget risiko for venøs tromboemboli og øget risiko for alvorlige og fatale infektioner**

Kære læge og sundhedspersonale,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen vil Pfizer Europe gerne informere om følgende:

### ***Resumé***

- **Der er set en dosisafhængig stigning i risikoen for alvorlig venøs tromboemboli (VTE), herunder dyb venetrombose (DVT) og tilfælde af lungeemboli (PE), hvoraf nogle var fatale, hos patienter i behandling med tofacitinib.**
- **Tofacitinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for VTE, uanset indikation og dosering.**
- **Det frarådes at anvende tofacitinib 10 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling hos patienter med colitis ulcerosa, som har risikofaktorer for VTE, medmindre der ikke findes anden velegnet behandling.**
- **Ved behandling af reumatoid artrit bør den anbefalede dosis på 5 mg to gange dagligt eller 11 mg depottabletter én gang dagligt ikke overskrides.**
- **Ved behandling af psoriasisartrit bør den anbefalede dosis på 5 mg to gange dagligt ikke overskrides.**
- **Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på VTE, inden de starter i behandling med tofacitinib, og rådes til omgående at søge lægehjælp, hvis de får sådanne symptomer under behandlingen.**
- **Hos patienter over 65 år er risikoen for alvorlige infektioner og mortalitet på grund af infektioner yderligere forøget. Hos sådanne patienter bør tofacitinib derfor kun overvejes, hvis der ikke findes anden velegnet behandling.**

## Baggrund for sikkerhedsinformationen

Tofacitinib er en JAK (janus kinase)-hæmmer, der er indiceret til behandling af

- Voksne patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit eller aktiv psoriasisartrit hos patienter, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som ikke har tolereret behandling med ét eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler.
- Voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa, som har oplevet utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for enten konventionel behandling eller et biologisk lægemiddel.

I maj 2019 blev der på baggrund af den foreløbige analyse af resultaterne fra studie A3921133 (se nedenfor) indført midlertidige foranstaltninger med hensyn til brug af tofacitinib hos patienter med risikofaktorer for VTE, som blev udsendt skriftligt til sundhedspersoner. Den formelle gennemgang er nu afsluttet, og disse midlertidige foranstaltninger erstattes af opdaterede anbefalinger, som beskrevet under "Resumé" ovenfor.

Produktinformationen for Xeljanz og informationsmaterialet til sundhedspersoner og patienter vil blive opdateret i overensstemmelse hermed.

### Langtidssikkerhedsstudie A3921133 hos patienter med reumatoid artrit

Dette er et igangværende ublindt klinisk forsøg (N=4.362) til evaluering af den kardiovaskulære sikkerhed af tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt sammenlignet med behandling med en TNF-hæmmer hos patienter på 50 år eller derover med reumatoid artrit og med mindst én kardiovaskulær risikofaktor.

På baggrund af de foreløbige resultater, herunder stigningen i risiko for VTE og mortalitet uanset årsag, blev studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt stoppet, og patienterne overgik til 5 mg to gange dagligt.

#### *Venøs tromboemboli (PE og DVT)*

interimanalysen viste en øget og dosisafhængig forekomst af VTE hos de patienter, der blev behandlet med tofacitinib, i forhold til de patienter, der fik TNF-hæmmere. Incidensraten (95 % CI) for PE med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) og 0,09 (0,02-0,26) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Hazard ratio (HR) for PE undertofacitinib behandling var 5,96 (1,75-20,33) og 2,99 (0,81-11,06) for henholdsvis tofacitinib 10 mg to gange dagligt og tofacitinib 5 mg to gange dagligt. Incidensraten (95 % CI) for DVT med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) og 0,18 (0,07-0,39) patienter med hændelser pr. 100 patientår. HR for DVT med tofacitinib 10 mg to gange dagligt var 2,13 (0,80-5,69), og HR med tofacitinib 5 mg to gange dagligt var 1,66 (0,60-4,57) sammenlignet med TNF-hæmmere.

I en subgruppeanalyse hos patienter med risikofaktorer for VTE i studie A3921133, var risikoen for PE yderligere forøget. Sammenlignet med TNF-hæmmere var HR for PE 9,14 (2,11-39,56) og 3,92 (0,83-18,48) med henholdsvis tofacitinib 10 mg to gange dagligt og tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

### *Mortalitet*

I interimanalysen i studie A3921133 blev der set en øget mortalitet inden for 28 dage efter sidste behandling hos de patienter, der blev behandlet med tofacitinib, i forhold til de patienter, der fik TNF-hæmmere. Incidensraten (95 %CI) var 0,89 (0,59-1,29) med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, 0,57 (0,34-0,89) med tofacitinib 5 mg to gange dagligt og 0,27 (0,12-0,51) med TNF-hæmmere, og HR (95 %CI) var 3,28 (1,55-6,95) med 10 mg to gange dagligt og 2,11 (0,96-4,67) med 5 mg to gange dagligt i forhold til TNF-hæmmere. Mortalitet skyldtes primært kardiovaskulære hændelser, infektioner og maligniteter.

Hvad angik kardiovaskulær mortalitet inden for 28 dage efter sidste behandling, var incidensraten (95 %CI) pr. 100 patientår 0,45 (0,24-0,75) med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, 0,24 (0,10-0,47) med tofacitinib 5 mg to gange dagligt og 0,21 (0,08-0,43) med TNF-hæmmere, og incidensrate-ratioen (IRR) var 2,12 (0,80-6,20) med 10 mg to gange dagligt og 1,14 (0,36-3,70) med 5 mg to gange dagligt i forhold til TNF-hæmmere.

Hvad angik fatale infektioner inden for 28 dage efter sidste behandling, var mortalitetsraten pr. 100 patientår 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) og 0,06 (0,01-0,22) med henholdsvis tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere, og IRR var 3,70 (0,71-36,5) med 10 mg to gange dagligt og 3,00 (0,54-30,4) med 5 mg to gange dagligt i forhold til TNF-hæmmere.

### *Alvorlige infektioner*

Hvad angik ikke-fatale alvorlige infektioner, var incidensraten pr. 100 patientår 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) og 2,79 (2,28-3,39) med henholdsvis tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere. I dette studie, som inkluderede patienter > 50 år og med kardiovaskulære risikofaktorer, var risikoen for alvorlige infektioner yderligere forøget hos ældre patienter over 65 år i forhold til yngre patienter.

### Patienter med colitis ulcerosa og VTE

I det igangværende forlængelsesstudie vedrørende colitis ulcerosa er der set tilfælde af PE og DVT hos patienter i behandling med tofacitinib 10 mg to gange dagligt og underliggende risikofaktor(er) for VTE.

### **Indberetning af bivirkninger**

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indrapportere alle formodede bivirkninger i forbindelse med Xeljanz ▼ til Lægemiddelstyrelsen:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

Telefon: +45 44 88 95 95

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

## **Virksomhedens kontaktoplysninger**

Hvis du har spørgsmål eller ønsker yderligere oplysninger, bedes du kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Pfizers afdeling for medicinsk information:

Email: [Medical.Information@pfizer.com](mailto:Medical.Information@pfizer.com)

Tlf: 44 20 11 00

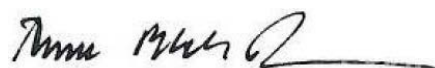
## **Med venlig hilsen**



Tamas Koncz, MD, MSc, PhD

Chief Medical Officer, Inflammation and Immunology

Pfizer Inc.



Anne Bloch Thomsen, MD, PhD

Medicinsk Direktør, Danmark

Pfizer ApS

Produktresuméet kan findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)