

## COMUNICACIÓN DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

### ▼XELJANZ® (TOFACITINIB): INCREMENTO DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO E INFECCIONES GRAVES Y MORTALES

Febrero 2020

Estimado Profesional Sanitario,

Pfizer Europe MA EEIG, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informarle de lo siguiente:

#### Resumen

- En pacientes en tratamiento con tofacitinib se ha observado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) grave dependiente de la dosis, incluyendo casos de embolismo pulmonar (EP), algunos de ellos con desenlace mortal, y de trombosis venosa profunda (TVP).
- Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para TEV, independientemente de la indicación terapéutica y de la dosis.
- A menos que no haya otra alternativa terapéutica adecuada, no se recomienda utilizar la dosis de mantenimiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes con colitis ulcerosa (CU) que presenten factores de riesgo conocidos para TEV.
- Para el tratamiento de la artritis reumatoide, no debe excederse la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día.
- Para el tratamiento de la artritis psoriásica, no debe excederse la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día.
- Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de TEV antes de iniciar el tratamiento y aconséjeles que pidan atención médica si desarrollan estos síntomas durante el tratamiento.
- El riesgo de infecciones graves y de mortalidad debida a infecciones fue mayor en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, en estos pacientes tofacitinib debe considerarse solo cuando no sea posible un tratamiento alternativo adecuado.

#### Antecedentes sobre este asunto de seguridad

Tofacitinib es un inhibidor de la vía JAK que está indicado para el tratamiento de:

- artritis reumatoide activa de moderada a grave o artritis psoriásica activa en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

- colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

En mayo de 2019, tras el análisis intermedio de los resultados del estudio A3921133 (ver a continuación), se introdujeron medidas temporales en relación con el uso de tofacitinib en pacientes con factores de riesgo para TEV. Dichas medidas fueron comunicadas a los profesionales sanitarios. Tras la finalización del procedimiento de revisión formal, estas medidas temporales han sido sustituidas por unas recomendaciones actualizadas, tal y como se ha especificado en el “Resumen” inicial de esta comunicación.

La Ficha Técnica de Xeljanz así como los materiales informativos sobre seguridad para los profesionales sanitarios y para los pacientes serán actualizados consecuentemente.

### **Estudio de seguridad a largo plazo A3921133 en pacientes con artritis reumatoide**

Este estudio clínico es un estudio abierto y en curso (N=4362) que evalúa la seguridad cardiovascular de tofacitinib 5 mg dos veces al día y de tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular.

Tras los resultados intermedios, el brazo de tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes se cambiaron a 5 mg dos veces al día a causa de la señal de TEV y la mortalidad debida a cualquier causa.

#### *Tromboembolismo venoso (EP y TVP)*

En el análisis intermedio, se observó un aumento de la incidencia de TEV dosis dependiente en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32 – 0,87), 0,27 (0,12 – 0,52) y 0,09 (0,02 – 0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. El cociente de riesgo (*hazard ratio* o HR, por sus siglas en inglés) de EP con tofacitinib fue 5,96 (1,75-20,33) y 2,99 (0,81-11,06) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

Las tasas de incidencia (IC del 95%) de TVP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,38 (0,20 – 0,67), 0,30 (0,14 – 0,55) y 0,18 (0,07 – 0,39) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. El HR de TVP con tofacitinib 10 mg dos veces al día fue 2,13 (0,80-5,69) y para 5 mg dos veces al día el HR fue 1,66 (0,60-4,57), en comparación con inhibidores del TNF.

En un análisis de subgrupos en pacientes con factores de riesgo de TEV en el estudio A3921133, el riesgo de EP aumentó aún más. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP fue 9,14 (2,11-39,56) y 3,92 (0,83-18,48) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y para tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

#### *Mortalidad*

En el análisis intermedio del estudio A3921133, se observó un aumento de la mortalidad dentro de los 28 días posteriores a la administración de la última dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Las tasas de incidencia (IC del 95%) fueron 0,89 (0,59 – 1,29) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,57 (0,34 – 0,89) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,27 (0,12 – 0,51) para inhibidores del TNF; con un HR (IC del 95%) de 3,28 (1,55 – 6,95) para 10 mg dos veces al día y de 2,11 (0,96 – 4,67) para 5 mg dos veces al día frente a los inhibidores del TNF. La mortalidad se debió principalmente a acontecimientos cardiovasculares, infecciones y neoplasias malignas.

Para la mortalidad cardiovascular dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año fueron 0,45 (0,24-0,75) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,24 (0,10-0,47) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,21 (0,08-0,43) para los inhibidores del TNF; con un cociente de tasas de incidencia (IRR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) de 2,12 (0,80-6,20) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 1,14 (0,36-3,70) para 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

Para las infecciones mortales dentro de los 28 días posteriores a la administración de la última dosis, las tasas de mortalidad por cada 100 pacientes-año fueron 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) y 0,06 (0,01-0,22) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día e inhibidores de TNF, respectivamente, con un IRR de 3,70 (0,71-36,5) para 10 mg dos veces al día y de 3,00 (0,54-30,4) para 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

#### *Infecciones graves*

Para las infecciones graves no mortales, las tasas de incidencia por cada 100 pacientes-año fueron 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) y 2,79 (2,28-3,39) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente. En este estudio, que incluyó pacientes de 50 años de edad o mayores y con factores de riesgo cardiovascular, el riesgo de infecciones graves e infecciones mortales aumentó más en pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes.

#### Paciente con colitis ulcerosa (CU) y TEV

En el estudio de extensión en curso de CU, se han observado casos de EP y TVP en pacientes en tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día y con factor(es) de riesgo de TEV subyacentes.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de Xeljanz (tofacitinib) al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través de la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

Adicionalmente, puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia de Pfizer, según los datos de contacto que se indican a continuación:

*Departamento de Farmacovigilancia*

Tlf.: 91 490 99 00

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## Datos de contacto del laboratorio

Si precisa de información adicional o tiene alguna duda sobre el uso de Xeljanz (tofacitinib), le rogamos contacte con Información Médica de Pfizer en el teléfono +34 914909900 o a través del correo electrónico: [Medical.Information@pfizer.com](mailto:Medical.Information@pfizer.com)

Atentamente,

Handwritten signature of Dr. Juan Álvarez in blue ink, featuring a stylized 'J' and 'A'.

Dr. Juan Álvarez  
Director Médico  
Pfizer, S.L.

Handwritten signature of Dra. Susana Gómez Castro in blue ink, with the name clearly legible.

Dra. Susana Gómez Castro  
Directora Médica - Inflamación e Inmunología  
Pfizer, S.L.