



Podgorica, 16.07.2021.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Povećan rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih oboljenja kod primjene lijeka ▼ Xeljanz (tofacitinib) u odnosu na terapiju inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α)

Poštovani,

Kompanija Glosarij d.o.o. Podgorica, kao nosilac dozvole za lijek ▼ Xeljanz (tofacitinib) proizvođača Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Njemačka, u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) Vas informiše o sljedećem:

Sažetak

- U završenom kliničkom ispitivanju A3921133 kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, starosti 50 ili više godina, sa najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, zabilježena je povećana incidenca infarkta miokarda kod pacijenata liječenih tofacitinibom u poređenju sa pacijentima liječenim inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).
- Ispitivanje je istovremeno ukazalo na povećanu incidencu malignih bolesti kod primjene tofacitiniba, posebno karcinoma pluća i limfoma, izuzimajući nemelanomski karcinom kože, u poređenju sa inhibitorima TNF- α .
- Tofacitinib se smije primjenjivati kod pacijenata starijih od 65 godina, pacijenata koji su trenutni ili bivši pušači, pacijenata sa drugim faktorima kardiovaskularnog rizika i pacijenata sa drugim faktorima rizika od malignih bolesti samo u slučajevima kada nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje.
- Ljekari koji propisuju lijek treba da upozore pacijente na rizike povezane sa primjenom lijeka Xeljanz, koji uključuju infarkt miokarda, karcinom pluća i limfom.

Dodatne informacije

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze i indikovano je za liječenje:

- odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom ili aktivnim psorijatičnim artritismom koji su imali neadekvatan odgovor na liječenje, ili nisu podnosili jedan ili više lijekova koji modifikuju tok reumatske bolesti.
- odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neadekvatan odgovor, koji su izgubili odgovor na liječenje, ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju ili biološki lijek.

- U aprilu 2021. godine upućeno je pismo zdravstvenim radnicima o podacima dobijenim iz kliničkog ispitivanja A3921133 koji ukazuju na povećan rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski karcinom kože) kod primjene tofacitiniba kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, starosti 50 godina i više, sa najmanje jednim dodatnim faktorom kardiovaskularnog rizika, u poređenju sa pacijentima liječenim inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).

Nakon što je Evropska agencija za lijekove (EMA) završila postupak ocjene navedenih podataka, usvojene su preporuke koje su navedene u dijelu „Sažetak“ u tekstu pisma. U skladu sa tim, biće ažurirane informacije o lijeku za lijek Xeljanz i edukativni materijali za zdravstvene radnike i pacijente.

Dugoročno ispitivanje bezbjedne primjene A3921133 kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom

Ispitivanje ORAL Surveillance (ispitivanje A3921133) bilo je veliko (4362 ispitanika), randomizovano, aktivno kontrolisano kliničko ispitivanje za procjenu bezbjednosti tofacitiniba primijenjenog u dvije doze (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno) u odnosu na inhibitore TNF- α kod ispitanika sa reumatoidnim artritismom uzrasta od 50 godina i više, koji su imali barem jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika (definisan u planu ispitivanja kao trenutno aktivni pušač, visoki krvni pritisak, lipoprotein velike gustine [HDL] < 40 mg/dl, šećerna bolest, bolest koronarnih arterija u anamnezi, preuranjena koronarna bolest srca u porodičnoj anamnezi ili ekstraartikularni reumatoidni artritis). Neki od predmetnih faktora rizika su takođe poznati faktori rizika i za maligne bolesti.

Mjere koprimarynog ishoda ovog ispitivanja bile su utvrđeni ozbiljni kardiovaskularni događaji i utvrđene maligne bolesti (izuzimajući nemelanomski karcinom kože). Ovo ispitivanje povezano je sa praćenjem događaja kod najmanje 1500 ispitanika koje je trebalo pratiti tokom tri godine. Prethodno određeni kriterijumi neinferiornosti nisu bili ispunjeni za ove mjere koprimarynih ishoda i kliničko ispitivanje nije moglo dokazati da tofacitinib nije inferioran („nije gori od“) u odnosu na inhibitore TNF- α . Rezultati ispitivanja ukazuju na to da su navedeni rizici povezani sa obje odobrene doze odnosno oba režima doziranja (5 mg primijenjeno dva puta dnevno, dok je doza od 10 mg dva puta dnevno odobrena samo u liječenju ulceroznog kolitisa).

Ozbiljni kardiovaskularni događaji (uključujući infarkt miokarda)

Kod pacijenata liječenih tofacitinibom zapažena je povećana pojava infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, u poredjenju sa inhibitorima TNF- α .

Stopa incidence i odnos rizika za ozbiljne kardiovaskularne događaje i infarkt miokarda

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno ^a	Doze tofacitiniba zajedno ^b	Inhibitori TNF- α
Ozbiljni kardiovaskularni događaji^c				
Stopa incidence (95% CI) (broj ispitanika sa događajem/100 osoba-godina)	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
Odnos rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- α	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Infarkt miokarda sa smrtnim ishodom^c				
Stopa incidence (95% CI) (broj ispitanika s	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)

dogadjem/100 osoba-godina)				
Odnos rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- α	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda^c				
Stopa incidence (95% CI) (broj ispitanika s događajem/100 osoba-godina)	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
Odnos rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- α	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Podaci iz grupe liječene tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno uključuju podatke dobijene od pacijenata koji su prešli sa tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno na tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno kao rezultat izmjene u ispitivanju.

^b Kombinovani tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno i tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno.

^c Na osnovu događaja koji su se pojavili tokom liječenja ili u roku od 60 dana od prekida liječenja.

Skraćenice: 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti, inf = beskonačnost.

Primjenom multivarijantnog Coxovog modela sa selekcijom unatrag prepoznati su sledeći faktori koji predviđaju razvoj infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega): uzrast \geq 65 godina, muški pol, trenutni ili bivši pušač, šećerna bolest u anamnezi i bolest koronarnih arterija u anamnezi (što uključuje infarkt miokarda, koronarnu bolest srca, stabilnu anginu pektoris ili zahvate na koronarnim arterijama).

Maligne bolesti izuzimajući nemelanomski karcinom kože (uključujući karcinom pluća i limfom)

Kod pacijenata liječenih tofacitinibom zapažena je povećana pojava malignih bolesti, izuzimajući nemelanomski karcinom kože, posebno karcinom pluća i limfoma, u poređenju sa inhibitorom TNF-a.

Stopa incidence i odnos rizika za maligne bolesti izuzimajući nemelanomski karcinom kože^a

	Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno	Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno ^b	Doze tofacitiniba zajedno ^c	Inhibitor TNF-a
Maligne bolesti izuzimajući nemelanomski karcinom kože				
Stopa incidence (95% CI) (broj ispitanika sa događajem/100 osoba-godina)	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
Odnos rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- α	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Karcinom pluća				
Stopa incidence (95% CI) (broj ispitanika s događajem/100 osoba-godina)	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)

Odnos rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- α	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Limfom				
Stopa incidence (95% CI) (broj ispitanika sa događajem/100 osoba-godina)	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
Odnos rizika (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- α	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Na osnovu događaja koji su se pojavili tokom liječenja ili nakon prekida liječenja do kraja ispitivanja.

^b Podaci iz grupe liječene tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno uključuju podatke dobijene od pacijenata koji su prešli sa tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno na tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno kao rezultat izmjene u ispitivanju.

^c Kombinovani tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno i tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno.

Skraćenice: 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti.

Primjenom multivarijantnog Coxovog modela sa selekcijom unatrag prepoznati su sledeći faktori koji predviđaju razvoj malignih bolesti, izuzimajući nemelanomski karcinom kože: uzrast \geq 65 godina i trenutni ili bivši pušač.

Poziv na prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva:

▼ Ovaj je lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjedonosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Institutu za lijekove i medicinska sredstva CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenog dejstva lijeka, koji možete naći na www.cinmed.me i poslati na jedan od sledećih načina:

Poštom na adresu:

Institut za lijekove i medicinska sredstva (CInMED)

Bulevar Ivana Crnojevića 64a

81 000 Podgorica

Tel: 020 310 280

Fax: 020 310 581

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava),
- putem aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED (www.cinmed.me)

Kada prijavljujete neželjeno dejstvo lijeka, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti zaposlenima kompanije koja je nosilac dozvole za lijek, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima na terenu.

Kontakt podaci nosioca dozvole za lijek:

Glosarij d.o.o.

Vojislavljevića 76, 81 000 Podgorica

Tel. 020/642-495; 020/642-496

Fax. 020/642-496

Kontakt osoba: dr Bojana Adžić Simović

e-mail: bojana.adzic-simovic@glosarij.me

S poštovanjem


dr Bojana Adžić Simović

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilancu



