



6. srpnja 2021.

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti kod primjene lijeka ▼ Xeljanz (tofacitinib) u odnosu na terapiju inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α)

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelj odobrenja Pfizer Europe MA EEIG želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **U završenom kliničkom ispitivanju A3921133 u bolesnika s reumatoidnim artritismom, starosti 50 ili više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, zabilježena je povećana incidencija infarkta miokarda u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).**
- **Ispitivanje je ujedno ukazalo na povećanu incidenciju malignih bolesti kod primjene tofacitiniba, osobito raka pluća i limfoma, izuzimajući nemelanomski rak kože, u usporedbi s inhibitorima TNF- α .**
- **Tofacitinib se smije primjenjivati u bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši pušači, bolesnika s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti samo u slučajevima kada nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje.**
- **Liječnici koji propisuju lijek trebaju upozoriti bolesnike na rizike povezane s primjenom lijeka Xeljanz, koji uključuju infarkt miokarda, rak pluća i limfom.**

Dodatne informacije

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze i indiciran je za liječenje:

- odraslih bolesnika s umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom ili aktivnim psorijatičnim artritismom koji su imali neadekvatan odgovor na liječenje ili nisu podnosili jedan ili više lijekova koji modificiraju tijek reumatske bolesti.
- odraslih bolesnika s 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 ožujku 2021. godine upućeno je pismo zdravstvenim radnicima o podacima dobivenima iz kliničkog ispitivanja A3921133 koji ukazuju na povećani rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) kod primjene tofacitiniba u bolesnika s reumatoidnim artritismom, starosti 50 godina i više s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).

Nakon što je EMA završila postupak ocjene navedenih podataka, usvojene su preporuke koje su navedene u „Sažetku“ u prethodnom tekstu. Sukladno tome, ažurirat će se informacije o lijeku za lijek Xeljanz i edukacijski materijali za zdravstvene radnike i bolesnike.

Dugoročno ispitivanje sigurnosti primjene A3921133 u bolesnika s reumatoidnim artritismom

Ispitivanje ORAL Surveillance (ispitivanje A3921133) bilo je veliko (4362 ispitanika), randomizirano, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje za procjenu sigurnosti tofacitiniba primijenjenog u dvije doze (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno) u odnosu na inhibitore TNF- α u ispitanika s reumatoidnim artritismom u dobi od 50 godina i više koji su imali barem jedan dodatni kardiovaskularni čimbenik rizika (definiran u planu ispitivanja kao trenutačno aktivni pušač, visoki krvni tlak, lipoprotein velike gustoće [HDL] < 40 mg/dl, šećerna bolest, bolest koronarnih arterija u anamnezi, preuranjena koronarna bolest srca u obiteljskoj anamnezi ili ekstraartikularni reumatoidni artritis). Neki od predmetnih čimbenika rizika su također poznati čimbenici rizika i za maligne bolesti.

Mjere koprimarynog ishoda ovog ispitivanja bile su utvrđeni ozbiljni kardiovaskularni događaji i utvrđene maligne bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože). Ovo ispitivanje povezano je s praćenjem događaja u najmanje 1500 ispitanika koje je trebalo pratiti tijekom tri godine. Prethodno određeni kriteriji 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 s 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)

U bolesnika liječenih tofacitinibom opažena je povećana pojava infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, u usporedbi s inhibitorima TNF- α .

Stopa incidencije i omjer 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 incidencije (95% CI) (broj ispitanika s 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) |
| Omjer 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 incidencije (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) |

| | | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| dogadjajem/100 osoba-godina) | | | | |
| Omjer 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 incidencije (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) |
| Omjer 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 skupine liječene tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno uključuju podatke dobivene od bolesnika koji su prešli s 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 Kombinirani tofacitinib u dozi od 5 mg dva puta dnevno i tofacitinib u dozi od 10 mg dva puta dnevno.

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

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

Primjenom multivarijatnog Coxovog modela sa selekcijom unatrag prepoznati su sljedeći čimbenici koji predviđaju razvoj infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega): dob \geq 65 godina, muški spol, 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 rak kože (uključujući rak pluća i limfom)

U bolesnika liječenih tofacitinibom opažena je povećana pojava malignih bolesti, izuzimajući nemelanomski rak kože, osobito raka pluća i limfoma, u usporedbi s inhibitorom TNF-a.

Stopa incidencije i omjer rizika za maligne bolesti izuzimajući nemelanomski rak 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 rak kože | | | | |
| Stopa incidencije (95% CI) (broj ispitanika s 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) |
| Omjer 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) | |
| Rak pluća | | | | |
| Stopa incidencije (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) |

| | | | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Omjer 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 incidencije (95% CI) (broj ispitanika s 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) |
| Omjer 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 temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili nakon prekida liječenja do kraja ispitivanja.

^b Podaci iz skupine liječene tofacitinibom u dozi od 10 mg dva puta dnevno uključuju podatke dobivene od bolesnika koji su prešli s 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 Kombinirani 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 multivarijatnog Coxovog modela sa selekcijom unatrag prepoznati su sljedeći čimbenici koji predviđaju razvoj malignih bolesti, izuzimajući nemelanomski rak kože: dob \geq 65 godina i trenutni ili bivši pušač.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

- ▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Pfizer Croatia d.o.o., Slavonska avenija 6, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel +385 1 390 87 77; Fax +385 1 390 87 70

S poštovanjem,

Mirna Pogačić

Mirna Pogačić, mag. pharm.

Zamjenica lokalno odgovorne osobe za farmakovigilanciju nositelja odobrenja