

16. ožujka 2023.

**Pismo zdravstvenim radnicima o ažuriranim preporukama za minimizaciju rizika od malignih bolesti, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja, ozbiljnih infekcija, venske tromboembolije i fatalnih ishoda povezanih s primjenom inhibitora Janus kinaze [ ▼ Cibinco (abrocitinib), ▼ Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), ▼ Rinvoq (upadacitinib) i Xeljanz (tofacitinib)]**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelji odobrenja AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG , Galapagos NV, Eli Lilly Nederland B.V. i Pfizer Europe MA EEIG žele Vas informirati o sljedećem:

### **Sažetak**

- **Kod primjene inhibitora Janus kinaze (JAK inhibitori) u bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) i određenim čimbenicima rizika opažena je povećana incidencija malignih bolesti, velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), ozbiljnih infekcija, venske tromboembolije (VTE) i fatalnih ishoda, u usporedbi s primjenom inhibitora faktora tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor - alpha*, TNF-alfa).**
- **Navedeni rizici smatraju se učincima skupine lijekova i značajni su za sve odobrene indikacije JAK inhibitora kod upalnih i dermatoloških bolesti.**
- **Navedene JAK inhibitore treba koristiti samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative u bolesnika:**
  - u dobi od 65 godina i više,
  - koji su trenutačni ili bivši dugotrajni pušači,
  - koji imaju druge čimbenike rizika za kardiovaskularne ili maligne bolesti.
- **JAK inhibitore treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji, osim ranije navedenih, imaju i čimbenike rizika za pojavu venske tromboembolije.**
- **Izmijenjene su preporuke za doziranje u nekih skupina bolesnika s čimbenicima rizika.**
- **Preporučuje se redovan pregled kože za sve bolesnike.**
- **Liječnici koji propisuju JAK inhibitore trebaju razgovarati s bolesnicima o rizicima povezanim s primjenom navedenih lijekova.**

### **Dodatne informacije**

JAK Inhibitori Cibinco (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) i Xeljanz (tofacitinib) odobreni su za liječenje nekoliko kroničnih upalnih poremećaja (reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, ankilozantnog

spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radioloških dokaza, ulceroznog kolitisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate). Odobrena primjena razlikuje se za pojedine lijekove, kako je navedeno u odgovarajućim informacijama o lijeku.

U ožujku 2021. godine poslano je Pismo zdravstvenim radnicima za lijek Xeljanz (tofacitinib)<sup>1</sup>, kojim ih se obavještava o tome da podaci iz završenog kliničkog ispitivanja (A3921133)<sup>2</sup> u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili više, s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, upućuju na veći rizik od pojave velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (MACE) i malignih bolesti [isključujući nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC)] uz tofacitinib, u odnosu na bolesnike liječene inhibitorom TNF-alfa.

Dodatno pismo zdravstvenim radnicima<sup>3</sup> upućeno je u srpnju 2021. godine kako bi ih se informiralo o povećanoj incidenciji infarkta miokarda, raka pluća i limfoma uz tofacitinib u usporedbi s inhibitorima TNF-alfa, zabilježenoj u istom kliničkom ispitivanju, kao i o usvojenim preporukama za informacije o lijeku za tofacitinib.

Preliminarni nalazi iz opservacijskog ispitivanja (B023) koje je obuhvatilo još jedan JAK inhibitor, Olumiant (baricitinib), također upućuju na povećani rizik od pojave velikih kardiovaskularnih događaja i VTE-a u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih lijekom Olumiant, u odnosu na bolesnike liječene inhibitorima TNF-alfa.

Nakon završetka EMA-inog postupka ocjene dostupnih podataka za navedenih pet JAK inhibitora, usvojene su gore navedene preporuke te se ažuriraju informacije o lijeku i edukacijski materijali za zdravstvene radnike i bolesnike.

Ovo pismo ne sadrži cjeloviti opis koristi i rizika vezanih uz primjenu navedenih lijekova. Dodatne informacije dostupne su u ažuriranom sažetku opisa svojstava lijeka za svaki pojedini lijek.

### **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](http://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.

U prijavi sumnje na nuspojavu potrebno je navesti zaštićeno ime lijeka i broj serije primijenjenog lijeka.

▼ 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*

<b>Nositelj odobrenja/predstavnik nositelja odobrenja u RH</b>	<b>Naziv lijeka</b>	<b>E-mail</b>	<b>Telefon/fax</b>
AbbVie d.o.o. 	▼ Rinvoq	<a href="mailto:karmen.walaszek@abbvie.com">karmen.walaszek@abbvie.com</a>	Tel: 01/5625 516 Fax: 01/5625 559
Eli Lilly Hrvatska d.o.o. 	Olumiant	<a href="mailto:PhV_CENTRE_SEE@lilly.com">PhV_CENTRE_SEE@lilly.com</a>	Tel: 01 2350 999 Fax: 01 2300 079
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Glavna Podružnica Zagreb  (u ime nositelja odobrenja Galapagos NV)	▼ Jyseleca	<a href="mailto:drugsafety@sobi.com">drugsafety@sobi.com</a>	Tel: 01/790 01 96
Pfizer Croatia d.o.o. 	Xeljanz, ▼ Cibinqo	<a href="mailto:HRV.AEReporting@pfizer.com">HRV.AEReporting@pfizer.com</a>	Tel: 01/ 390 87 77 Fax: 01/ 390 87 70

### *Literaturne referencije*

<sup>1</sup> <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2021/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-inicijalnim-rezultatima-klinickog-ispitivanja-o-povecanju-rizika-od-pojave-ozbiljnih-kardiovaskularnih-dogadaja-i-malignih-bolesti-kod-primjene-lijeka-Xeljanz-tofacitinib/2580/>

<sup>2</sup> Ytterberg, Steven R., et al. "Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 386.4 (2022): 316-326.

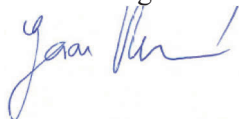
<sup>3</sup> <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2021/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-povecanom-riziku-od-ozbiljnih-kardiovaskularnih-dogadaja-i-malignih-bolesti-kod-primjene-lijeka-Xeljanz-tofacitinib-u-odnosu-na-terapiju-inhibitorima-faktora-tumorske-nekroze-alfa-TNF-%CE%B1/2658/>

S poštovanjem,



Karmen Walaszek, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju, AbbVie d.o.o.



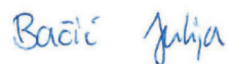
Goran Vucelić, mag.pharm

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju, Eli Lilly Hrvatska d.o.o.



Branka Bogić, mag. Pharm

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju, Galapagos NV



Julija Bačić, mag.pharm

Lokalno odgovorna osoba za farmakovigilanciju, Pfizer Croatia d.o.o.