



Letër drejtuar profesionistëve shëndetësor dhe plani i komunikimit për Xeljanz, film tableta të mbështjellura, 5mg dhe 10mg.

Prishtinë, 23/04/2021

▼ Xeljanz (tofacitinib): Rezultatet fillestare nga hulumtimet klinike për rritjen e rrezikut nga efektet e padëshiruara kryesore kardiovaskulare dhe malinjitetet (duke e përjashtuar NMSC) me përdorimin e tofacitinibit në raport me TNF— alfa inhibitorët

Të nderuar profesionist mjekësor,

Pfizer Europe MA EEIG në marrëveshje me Agjensionin Europian të Barnave (European Medicines Agency (EMA) dhe me Agjensinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale (AKPPM) dëshiron të ju informojë si në vijim:

Përmbledhje

- Të dhënat preliminare nga hulumtimet e kompletuara klinike me pacientë me reumatoid artrit (A3921133) sugjerojnë për rrezik të lartë nga efektet e padëshiruara kryesore kardiovaskulare (MACE) dhe malinjitetet (duke e përjashtuar kancerin e lëkurës jo-melanomë (NMSC)) me tofacitinib krahasuar me pacientët e trajtuar me TNF-alfa inhibitorë.
- Duhet të merren parasysh beneficionet dhe rreziqet e tofacitinibit me rastin e përcaktimit për përshkrimin ose për vazhdimin e terapisë me këtë bar. Vazhdoni ti respektoni rekomandimet nga informatat për produktin tofacitinib.
- Këshillojeni pacientin që ata të mos e ndërprejnë marrjen e tofacitinibit pa konsultimin paraprak me profesionistin mjekësor dhe që të bisedojnë me profesionistin e tyre mjekësor nëse ata kanë ndonjë pyetje ose nëse janë të brengosur ose të shqetësuar.
- Evaluimet e tjera nga të dhënat nga studimi A3921133 dhe ndikimet e tij potenciale në informatat për produktin tofacitinib nga EMA, që tani për tani janë në vazhdim e sipër, dhe konkluzionet finale dhe rekomandimet do të komunikohen sa më parë që të kompletohet evaluimi.

Historiku i shqetësimit të sigurisë



Tofacitinibi është një JAK-inhibitor dhe indikohet për trajtimin:

- E pacientëve të rritur me reumatoid artrit (RA) mesatar dhe të rëndë ose me artrit psoriatik (PsA) te pacientët të cilët nuk kanë dhënë përgjigje adekuate, ose të cilët nuk i kanë toleruar një ose më tepër barna antireumatike të cilat e modifikojnë sëmundjen.
- E pacientëve të rritur me kolit ulçeroz aktiv mesatar ose të rëndë (UC) të cilët nuk kanë dhënë përgjigje adekuate, të cilët e kanë humbur reagimin, ose të cilët janë intolerant në cilëndo terapi konvencionale ose në agjens biologjik.

Studimi afatgjatë i sigurisë A3921133 te pacientët me RA

Studimi i mbikqyrjes ORAL (A3921133) është hulumtim klinik i madh (N=4,362) i randomizuar me kontrollë aktive për evaluimin e sigurisë së tofacitinibit në dy doza (5 mg dy herë në ditë dhe 10 mg dy herë në ditë) versus një alfa inhibitor i faktorit nekrotizues të tumorit (TNF-alfa inhibitorë) te subjektet me RA të cilët kanë qenë të moshës 50 vjeç ose më të moshuar dhe të cilët kanë pasur të paktën një faktor shtesë të rrezikut kardiovaskular (të definuar në protokol si duhanpirësit, tensioni i lartë i gjakut, lipoproteinat me densitet të lartë (HDL) <40 mg/dL, diabetes mellitus, historia për sëmundje të arterieve koronare, historia familjare për sëmundjen premature koronare të zemrës, RA ekstraartikular), disa nga të cilët njihen eddhe si faktorë të rrezikut për malinjitetet.

Përfundimet bashk-primare të deklaruara MACE dhe që janë deklaruar për malinjitetet (duke e përjashtuar NMSC). Studimi është një studim i mbështetur në ngjarje i cili gjithashtu ka kërkuar më së paku 1500 pacientë që të përcillen për 3 vjet. Kriteret joinferiore të paraspecifikuara nuk janë plotësuar për këto përfundime bashk-primare dhe hulumtimi klinik nuk ka treguar që tofacitinibi është joinferior ndaj (“nuk është më i keq se”) inhibitorëve TNF-alfa. Rezultatet sugjerojnë se këto rreziqe janë në relacion me të dy regjimet e aprovuara të dozimit (5 mg dy herë në ditë, dhe 10 mg dy herë në ditë të cilat janë aprovuar vetëm në UC).

Analiza primare ka përfshi 135 subjekte me MACE të deklaruar dhe 164 subjekte me malinjitetet të deklaruara (duke e përjashtuar NMSC). MACE e raportuar më së shpeshti ka qenë infarkti i miokardit. Malinjiteti i raportuar më së shpeshti (duke e përjashtuar NMSC) ka qenë kanceri i mushkërive. Te këto subjekte me prevalencë të lartë të faktorëve të njohur të rrezikut për MACE dhe për malinjitetet (p.sh. personat e moshuar, duhapirësit), shfaqja më e shpesht e gjendjeve është vërejtur te trajtimi i të gjitha grupeve.

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID**	Tofacitinib dozat e kombinuara	TNF-alfa inhibitorët
Numri total i subjekteve	1455	1456	2911	1451
Numri i subjekteve me gjendjen e parë përgjatë periudhës së rrezikut*** (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)



Personi-vitet	5166.32	4871.96	10038.28	5045.27
IR (95% CI) (numri i subjekteve me gjendje/100 personi-vitet)	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (95% CI) për tofacitinib vs TNF-alfa inhibitorë	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)****	

*MACE i deklaruar**

(*) Bazuar në modelin e rrezikut proporcional Cox

(**) Grupi me trajtimin me 10 mg BID ka përfshi pacientët të cilët kanë kaluar nga 10 mg BID në 5 mg BID si rezultat i modifikimit të studimit në muajin Shkurt 2019.

(***) Periudha e rrezikut ka qenë nga fillimi i terapisë deri në 60 ditë pas dozimit të fundit.

(****) Kriteret e joinferioritetit nuk u plotësuan për krahasimin primar të dozave të kombinuara të tofacitinibit me TNF-alfa inhibitorë meqenëse limiti i sipërm prej 95% CI e tejkalon kriterin e paraspecifikuar të joinferioritetit prej 1.8, p.sh. 1.94 > 1.8.

*Deklarimi i malinjitetit duke e përjashtuar NMSC**

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID**	Tofacitinib Dozat e kombinuara	TNF-alfa inhibitorët
Numri total i subjekteve	1455	1456	2911	1451
Numri i subjekteve me gjendjen e parë përgjatë periudhës së rrezikut *** (%)	62 (4.26)	60 (4.12)	122 (4.19)	42 (2.89)
Personi-vitet	5491.48	5311.71	10803.19	5482.30
IR (95% CI) (numri i subjekteve me gjendje /100 personi-vitet)	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (95% CI) për tofacitinib vs TNF-alfa inhibitorë	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)****	

(*)Bazuar në modelin e rrezikut proporcional Cox

(**)Grupi me trajtimin me 10 mg BID ka përfshi pacientët të cilët kanë kaluar nga 10 mg BID në 5 mg BID si rezultat i modifikimit të studimit në muajin Shkurt 2019.

(***)Periudha e rrezikut ka ka përfshi të gjitha përcjelljet në dispozicion nga ekspozimi i trajtimit.

(****)Kriteret e joinferioritetit nuk u plotësua për krahasimin primar të dozave të kombinuara të tofacitinibit në TNF-alfa inhibitorë meqenëse limiti i sipërm prej 95% CI e tejkalon kriterin e paraspecifikuar të joinferioritetit prej 1.8, p.sh. 2.09 > 1.8.



Evalimet e tjera nga të dhënat nga studimi A3921133 dhe ndikimet e tij potenciale të informatave për produktin tofacitinib nga EMA që tani për tani janë në vazhdim e sipër. Konkluzionet finale dhe rekomandimet do të komunikohen sa më parë që të kompletohet evaluimi.

Thirrja për raportimin

Profesionistët mjekësorë luten që të vazhdojnë me raportimin e dyshimeve për efekte të padëshiruara në lidhje me barin Xeljanz ▼ në harmoni me sistemin Nacional të Raportimeve Spontane.

Ky produkt mjekësor është subjekt i monitorimit shtesë. Kjo do të mundësojë identifikimin e shpejtë të informatave të reja të sigurisë. Profesionistët mjekësorë luten që ti raportojnë cilëndo nga efektet e padëshiruara të dyshimta.

Efektet suspekte të padëshiruara (ADR) duhet të raportohen te Agjencia për Produkte dhe Pajisje Medicinale (AKPPM) përmes formularit (CIOMS) të cilin mund ta shkarkoni nga web-faqja www.akppm.com, dhe ta dërgoni në njërin nga mënyrat e mëposhtme:

Në mënyrë elektronike: info@akkpm-rks.gov

Me postë: AKPPM
Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)
10000 Prishtinë, Kosovë

Me faks: +383 38 512 243

Gjithashtu, raportimi mund të bëhet edhe tek personi përgjegjës për farmakovigjilencën e produkteve të Pfizer Mr.ph.Drin Vula përmes:

Email adresës: drin.vula@santefarm.com

Tel: +383 (0) 49 931 006

Pikat kontaktuese të kompanisë

Informatat mjekësore Pfizer në

<https://www.pfizer.com/products/product-contact-information>

Plani i Komunikimit për komunikimin direkt me profesionistët mjekësor

DHPC PLANI I KOMUNIKIMIT

Produkti-et	XELJANZ/tofacitinib 5 mg film-tableta të mbështjellura
Mjekësore/substancat aktive	XELJANZ/tofacitinib 10 mg film- tableta të mbështjellura XELJANZ/tofacitinib 11 mg tableta me lirim të prolonguar
Bartësi i Autorizimit për Marketing	Pfizer Europe MA EEIG
Shqetësimi i sigurisë dhe qëllimi i komunikimit	Rritja e rrezikut për MACE dhe malinjtitete (duke përjashtuar NMSC) me përdorimin e tofacitinibit në raport me TNF-alfa inhibitorët (Studimi A3921133 përfundimet bashk-primare)
DHPC marrësit	Reumatologët dhe Gastroenterologët Profesionistët e tjerë mjekësor si internistët, ortopedët, specialistët e mjekësisë primare dhe farmacistët spitalor gjithashtu mund të njoftohen në Shtetet individuale anëtare gjatë implementimit nacional në varësi nga sistemi i kujdesit shëndetësor.
Anëtarët e shteteve ku do të distribuohet DHPC	Të gjitha shtetet anëtare të EU ku shitet bari Xeljanz.

Orari	Data
DHPC dhe plani i komunikimit (në Anglisht) i dakorduar nga PRAC	E enjte 11 Mars 2021
DHPC dhe plani i komunikimit (në Anglisht) i dakorduar nga CHMP	E hënë 15 Mars 2021
Paraqitja e DHPC të përkthyer te autoriteti nacional kompetent për rishikim	E mërkurë 17 Mars 2021
Marrëveshja e përkthimeve nga autoriteti nacional	E premte 19 Mars 2021



kompetent

Diseminimi i DHPC

E mërkurë 24 Mars 2021

Me respekt,

Mr.Ph.Drin Vula



Direct Healthcare Professional Letter and communication plan for Xeljanz, film coated tablet, 5mg and 10mg

Prishtina 23/04/2021

▼ Xeljanz (tofacitinib): Initial clinical trial results of increased risk of major adverse cardiovascular events and malignancies (excluding NMSC) with use of tofacitinib relative to TNF– alpha inhibitors

Dear Healthcare Professional,

Pfizer Europe MA EEIG in agreement with the European Medicines Agency (EMA) and the Kosovo Medicines Agency (KMA) would like to inform you of the following:

Summary

- **Preliminary data from a completed clinical trial in rheumatoid arthritis patients (A3921133) suggest a higher risk of major adverse cardiovascular events (MACE) and malignancies (excluding non-melanoma skin cancer (NMSC)) with tofacitinib as compared to patients treated with a TNF-alpha inhibitor.**
- **Keep considering the benefits and risks of tofacitinib when deciding whether to prescribe or continue patients on the medicine. Continue to follow the recommendations in the tofacitinib product information.**
- **Advise patients that they should not stop taking tofacitinib without first consulting their healthcare professional and to talk to their healthcare professional if they have questions or concerns.**
- **Further evaluation of the data from study A3921133 and their potential impact on tofacitinib product information by EMA is currently ongoing and final conclusions and recommendations will be communicated as soon as the evaluation has been completed.**

Background on the safety concern

Tofacitinib is a JAK-inhibitor and indicated as treatment for

- adult patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) or active psoriatic arthritis (PsA) in patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs.
- adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.

Long-term safety study A3921133 in patients with RA

Study ORAL surveillance (A3921133) is a large (N=4,362) randomized active-controlled clinical trial to evaluate the safety of tofacitinib at two doses (5 mg twice daily and 10 mg twice daily) versus a tumor

necrosis factor alpha inhibitor (TNF-alpha inhibitors) in subjects with RA who were 50 years of age or older and had at least one additional cardiovascular risk factor (defined in the protocol as current cigarette smoker, high blood pressure, high-density lipoprotein [HDL] <40 mg/dL, diabetes mellitus, history of coronary artery disease, family history of premature coronary heart disease, extraarticular RA disease), some of which are also known risk factors for malignancy.

The co-primary endpoints of this study were adjudicated MACE and adjudicated malignancies (excluding NMSC). The study is an event-powered study that also requires at least 1500 patients to be followed for 3 years. Prespecified non-inferiority criteria were not met for these co-primary endpoints and the clinical trial could not demonstrate tofacitinib is non-inferior to ("not worse than") TNF-alpha inhibitors. Results suggest that these risks are associated with both approved dosage/dosing regimens (5 mg twice daily, and 10 mg twice daily which is approved only in UC).

The primary analyses included 135 subjects with adjudicated MACE and 164 subjects with adjudicated malignancies (excluding NMSC). The most frequently reported MACE was myocardial infarction. The most frequently reported malignancy (excluding NMSC) was lung cancer. In those subjects with a higher prevalence of known risk factors for MACE and malignancy (e.g., older age, smoking), a higher occurrence of events was seen across all treatment groups.

*Adjudicated MACE**

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID**	Tofacitinib Doses Combined	TNF-alpha inhibitors
Total number of subjects	1455	1456	2911	1451
Number of subjects with first event within the risk period*** (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)
Person-years	5166.32	4871.96	10038.28	5045.27
IR (95% CI) (number of subjects with event/100 person-years)	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (95% CI) for tofacitinib vs TNF-alpha inhibitors	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)****	

(*) Based on Cox proportional hazard model

(**) The 10 mg BID treatment group includes patients that were switched from 10 mg BID to 5 mg BID as a result of a study modification in February 2019.

(***) The risk period was from start of therapy up to 60 days past last dose.

(****) The non-inferiority criterion was not met for the primary comparison of the combined tofacitinib doses to TNF-alpha inhibitors since the upper limit of the 95% CI exceeded the pre-specified non-inferiority criterion of 1.8, ie, 1.94 >1.8.

*Adjudicated Malignancies Excluding NMSC**

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID**	Tofacitinib Doses Combined	TNF-alpha inhibitors
Total number of subjects	1455	1456	2911	1451
Number of subjects with first event within the risk period*** (%)	62 (4.26)	60 (4.12)	122 (4.19)	42 (2.89)
Person-years	5491.48	5311.71	10803.19	5482.30
IR (95% CI) (number of	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)

subjects with event/100 person-years)				
HR (95% CI) for tofacitinib vs TNF-alpha inhibitors	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)****	

(*) Based on Cox proportional hazard model

(**)The 10 mg BID treatment group includes patients that were switched from 10 mg BID to 5 mg BID as a result of a study modification in February 2019.

(***) The risk period included all available follow-up regardless of treatment exposure.

(****) The non-inferiority criterion was not met for the primary comparison of the combined tofacitinib doses to TNF-alpha inhibitors since the upper limit of the 95% CI exceeded the pre-specified non-inferiority criterion of 1.8, ie, 2.09 >1.8.

Further evaluation of the data from study A3921133 and their potential impact on tofacitinib product information by EMA is currently ongoing. The final conclusions and recommendations will be communicated as soon as the evaluation has been completed.

Call for reporting

Healthcare professionals are reminded to continue to report suspected adverse reactions associated with Xeljanz ▼ in accordance with the National spontaneous reporting system.

<Details of National reporting systems to be included prior to submission to National Competent Authorities>

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

Suspected adverse reactions should be reported at Kosovo Medicines Agency through CIOMS report which can be downloaded on the webpage www.akppm.com and submitted via:

Email: info@akkpm-rks.gov

Post:AKPPM

Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)

10000 Prishtinë, Kosovë

Fax: +383 38 512 243

You can also report to Pfizer's product responsible person for pharmacovigilance in Kosovo Mr.Ph.Drin Vula via:

Email: drin.vula@santefarm.com

Tel: +383 (0)49 931 006

Company contact point

Pfizer Medical Information at

<https://www.pfizer.com/products/product-contact-information>

Communication Plan for Direct Healthcare Professional Communication

DHPC COMMUNICATION PLAN

Medicinal product(s)/active substance(s)	XELJANZ/tofacitinib 5 mg film-coated tablets XELJANZ/tofacitinib 10 mg film-coated tablets XELJANZ/tofacitinib 11 mg prolonged-release tablets
Marketing authorisation holder(s)	Pfizer Europe MA EEIG
Safety concern and purpose of the communication	Increased risk of MACE and malignancies (excluding NMSC) with use of tofacitinib relative to TNF-alpha inhibitor (Study A3921133 co-primary endpoints outcome)
DHPC recipients	Rheumatologists and Gastroenterologists Additional healthcare professionals such as internists, orthopaedics, specialized primary care physicians and hospital pharmacists may also be notified in individual Member States during national implementation depending on health care systems.
Member States where the DHPC will be distributed	All EU Member States where Xeljanz is marketed.

Timetable	Date
DHPC and communication plan (in English) agreed by PRAC	Thu 11 Mar 2021
DHPC and communication plan (in English) agreed by CHMP	Mon 15 Mar 2021
Submission of translated DHPCs to the national competent authorities for review	Wed 17 Mar 2021
Agreement of translations by national competent authorities	Fr 19 Mar 2021
Dissemination of DHPC	Wed 24 Mar 2021

Sincerely,

Mr.Ph.Drin Vula





Direktna komunikacija za medicinske radnike i plan komuniciranja za Xeljanz obložene film-tablete, 5mg ili 10mg.

Pristina 23/04/2021

▼ **Xeljanz (tofacitinib): Početni rezultati od kliničkih istraživanja za povećanje rizika za glavna kardiovaskularna neželjena dejstva i malignosti (isključujući NMSC) uz upotrebu tofacitiniba u odnosu na TNF— alfa inhibitora**

Poštovani zdravstveni stručnjaci,

Pfizer Europe MA EEIG u saradnji sa Evropskom Agencijom za lekove (European Medicines Agency (EMA)) i sa Kosovska Agencija za Lekove i Medicinska Sredstava (KALMS) želi da vas informiše o sledećim:

Zažetak

- Preliminarni podaci od kompletiranih kliničkih istraživanja sa pacijentima sa reumatoidnim artritom (A3921133) sugerišu za visoki rizik od glavnih kardiovaskularnih neželjenih dejstava (MACE) i za malignosti (isključujući nemelanomski kancer kože (NMSC)) sa tofacitinibom upoređujući sa pacijentima lečenim sa TNF-alfa inhibitorima.
- Treba da se uzimaju u obzir beneficije i rizici od tofacitiniba povodom opredeljenja za prepisivanje ili za nastavak lečenja sa ovim lekom. Nastavite da sledite preporuke od informacije za proizvod tofacitinib.
- Treba savetovati pacijente da oni ne prekidaју uzimanje tofacitiniba bez prethodne konsultacije sa medicinskim stručnjakom i da razgovaraju sa njihovim medicinskim stručnjakom ako oni budu imali neko pitanje ili ako su zabrinuti ili uznemireni u vezi ovog leka.
- Ostale procene podataka studije A3921133 i njegovi potencijalni uticaji informacija za proizvod tofacitinib od EMA koji su za sada u toku i finalne konkluzije kao i preporuke saopštiće se čim se evaluacija završi.

Istorija uznemirenja za sigurnost

Tofacitinib je jedan JAK-inhibitor i indicirano je za lečenje:



- Odraslih pacijenata sa prosečnim do teškim reumatoidnim artritismom (RA) ili sa aktivnim psorijatičnog artritismom (PsA) kod pacijenata koji nisu dali adekvatan odgovor, ili koji nisu tolerisali jedan ili više antireumatskih lekova koji modificiraju bolest.
- Odraslih pacijenata sa aktivnim prosečnim ili teškim ulcerativnim kolitisom (UC) koji nisu dali adekvatan odgovor, ili koji su izgubili reagovanje, ili koji su intolerantni na bilo koju konvencionalnu terapiju ili na biološkim agensima.

Dugoročna studija sigurnosti A3921133 kod pacijenata sa RA

Studija nadzora ORAL (A3921133) je veliko kliničko istraživanje (N=4,362) randomizirana sa aktivnom kontrolom za evaluaciju sigurnosti tofacitiniba na dve doze (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno) versus jedan alfa inhibitor nekrotizirajućeg faktora tumora (TNF-alfa inhibitori) kod subjekata sa RA koji su bili starosti od 50 godina i više i koji su imali najmanje jedan dodatni faktor kardiovaskularnog rizika (definisano na protokolu kao što su pušenje duvana, visoki krvni pritisak, lipoproteini sa visokim densitetom (HDL) <40 mg/dL, dijabetes mellitus, istorija za bolesti koronarnih arterija, familijarna istorija za koronarnu prematurnu bolest srca, ekstraartikularni RA), od koji neki su i kao faktori rizika za malignosti.

Deklarisani ko-primarni zaključci MACE i koji su deklarisan za malignosti (isključujući NMSC). Studija je jedno istraživanje koja se oslanja na događajima i koja je takođe zahtevala najmanje 1500 pacijenata da budu praćeni za 3 godine. Prespecificirani neinferiorni kriteriji nisu ispunjeni za ove ko-primarne zaključke i kliničko istraživanje nije pokazao da tofacitinib je neinferioran prema ("nije lošiji od") inhibitorima TNF-alfa. Rezultati sugerišu da ovi rizici su na relaciji sa dva prihvaćenim režimima doziranja (5 mg dva puta dnevno, i 10 mg dva puta dnevno koji su prihvaćeni samo za UC).

Primarna analiza je obuhvatila 135 subjekata deklarisanim sa MACE i 164 subjekata deklarisanim malignostima (isključujući NMSC). MACE koja je najčešće javljeno je bio infarkt miokarda. Malignost koja je najčešće javljena (isključujući NMSC) je bio kancer pluća. Kod ovih subjekata sa visokom prevalencijom poznatih faktora rizika za MACE i za malignosti (npr. stare osobe, pušači), najčešće javljena stanja su uočena kod lečenja svih grupa pacijenata.

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID**	Tofacitinib kombinirane doze	TNF-alfa inhibitori
Totalni broj subjekata	1455	1456	2911	1451
Broj subjekata sa prvom stanjem u toku perioda rizika*** (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)
Subjekat - godine	5166.32	4871.96	10038.28	5045.27



IR (95% CI) (broj subjekata sa stanjem/100 subjekat - godine)	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (95% CI) za tofacitinib vs TNF-alfa inhibitori	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)****	

*Deklarisani MACE **

(*) Bazirajući se na model proporcionalnog rizika Cox

(**) Grupa lečena sa 10 mg BID je obuhvatila pacijente koji su prebačeni od 10 mg BID na 5 mg BID kao rezultat modifikacije studije na mesec Februar 2019.

(***) Period rizika je bio od početka terapije do 60 dana posle poslednjeg doziranja.

(****) Kriteriji neinferiornosti nisu bili ispunjeni za primarno upoređenje kombiniranih doza tofacitiniba i TNF-alfa inhibitora pošto gornji limit od 95% CI prekoračuje prespecificirani kriterij neinferiornosti od 1.8, npr. 1.94 >1.8.

*Deklarisanje malignosti isključujući NMSC**

	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID**	Tofacitinib kombinirane doze	TNF-alfa inhibitori
Totalni broj subjekata	1455	1456	2911	1451
Broj subjekata sa prvom stanjem u toku perioda rizika *** (%)	62 (4.26)	60 (4.12)	122 (4.19)	42 (2.89)
Subjekt - godine	5491.48	5311.71	10803.19	5482.30
IR (95% CI) (broj subjekata sa stanjem /100 Subjekt - godine)	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (95% CI) za tofacitinib vs TNF-alfa inhibitori	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)****	

(*)Bazirajući se na model proporcionalnog rizika Cox

(**)Grupa lečena sa 10 mg BID je obuhvatila pacijente koji su prebačeni od 10 mg BID na 5 mg BID kao rezultat modifikacije studije na mesec Februar 2019.

(***)Period rizika je obuhvatio sva monitoriranja koje su na dispoziciju od izloženja na lečenje.

(****)Kriteriji neinferiornosti nisu bili ispunjeni za primarno upoređenje kombiniranih doza tofacitiniba i TNF-alfa inhibitora pošto gornji limit od 95% CI prekoračuje prespecificirani kriterij neinferiornosti od 1.8, npr. 2.09 >1.8.

Ostale procene podataka od studije A3921133 i njegova potencijalna delovanja na informacije za proizvod tofacitinib od EMA koje su za sada u toku. Finalne konkluzije i preporuke saopštiće se čim se evaluacija završi.



Poziv na prijavljivanje

Medicinski stručnjaci mole se da nastavljaju sa prijavljivanjima sumnjivih neželjenih dejstava u vezi sa lekom Xeljanz ▼ s hodno sa Nacionalnim Sistemom za Spontano prijavljivanje.

- ▼ Ovaj medicinski proizvod je subjekat dodatnog praćenja. Ovo će omogućavati brzu identifikaciju novih informacija u vezi sigurnosti. Medicinski stručnjaci se mole da javljaju sumnjiva neželjena dejstva.

Suspektna neželjena dejstava (ADR) Kosovska Agencija za Lekove i Medicnska Sredstava (KALMS) putem obrasca (CIOMS) koji možete zatražiti na www.akppm.com, i može se poslati putem

Email: info@akkpm-rks.gov

Post: AKPPM

Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)
10000 Prishtinë, Kosovë

Faks: +383 38 512 243

Takođe, izveštavanje se može izvršiti i kod osobe odgovorne za farmakovigilancu Pfizer proizvoda Mr.ph.Drin Vula putem:

Email: drin.vula@santefarm.com

Tel: +383 (0) 49 931 006

Tačke kontakta sa kompanijom

Medicinske informacije Pfizer na

<https://www.pfizer.com/products/product-contact-information>

Plan komuniciranja za direktno komuniciranje sa medicinskim stručnjacima

DHPC PLAN KOMUNICIRANJA

Medicinski Proizvod-i /aktivne supstancije	XELJANZ/tofacitinib 5 mg obložene film-tablete
	XELJANZ/tofacitinib 10 mg obložene film-tablete



XELJANZ/tofacitinib 11 mg tablete sa prolongiranom oslobađanjem

Nosilac ovlašćenja za Marketing

Pfizer Europe MA EEIG

Uznemirenje za sigurnost i cilj komuniciranja

Povećanje rizika za MACE i malignosti (isključujući NMSC) za primenu tofacitiniba u odnosu sa TNF-alfa inhibitorima (Studija A3921133 ko-primarni zaključci)

DHPC primaoci

Reumatolozi i Gastroenterolozi

Medicinski stručnjaci kao što su internisti, ortopedi, specijalisti primarne medicine i bolnički farmaceuti takođe mogu da budu informisani u individualnim zemljama članice u toku nacionalne implementacije u zavisnosti od sistema zdravstvene zaštite.

Države članice gde će se distribuirati DHPC

Sve zemlje članice EU gde se lek Xeljanz prodaje.

Orari	Data
DHPC i plan komuniciranja (na Engleskom) dogovoreno od PRAC	Četvrtak 11 Mart 2021
DHPC i plan komuniciranja (na Engleskom) dogovoreno od CHMP	Ponedeljak 15 Mart 2021
Prijavljivanje DHPC prevedeno kod nadležnog nacionalnog organa za ponovni pregled	Sreda 17 Mart 2021
Ugovor o prevodu od nadležnog nacionalnog organa	Petak 19 Mart 2021
Diseminiranje DHPC	Sreda 24 Mart 2021

Lep pozdrav,

Mr.Ph.Drin Vula

