



15.05.2023

**▼ Cibinço (abrositinib), ▼ Unamity (barisitinin), ▼ Rinvoq (upadasitinib), ▼ Xeljanz (tofasitinib): Endikasyon Kısıtlaması ve Malignite, Majör Advers Kardiyovasküler Olaylar, Ciddi Enfeksiyonlar, Venöz Tromboemboli ve Mortalite Risklerini Azaltmak için Güncellenmiş Öneriler**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, JAK inhibitörlerinin [(Cibinço (abrositinib), Unamity (barisitinin), Rinvoq (upadasitinib) ve Xeljanz (tofasitinib)] kullanımını ilgili ortaya çıkan yeni güvenlilik bilgileri hakkında sizi bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolde Tâbi Maddeler Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmıştır. Bu mektuba [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) adresinden de ulaşabilirsiniz.

**Özet:**

- TNF $\alpha$  inhibitörü ile tedavi edilen hastalara kıyasla, JAK inhibitörü ile tedavi edilen bazı risk faktörüne sahip romatoid artritli (RA) hastalarda, major kardiyovasküler advers olaylar (MACE), ciddi enfeksiyonlar, venöz tromboemboli (VTE) ve mortalite insidansında artış gözlenmiştir.
- Bu riskler sınıf etkisi olarak değerlendirilmiş, inflamasyon ve dermatolojik hastalıkların tedavisinde endike tüm onaylı JAK inhibitörleri için de geçerli olduğu düşünülmüştür.
- Bu JAK inhibitörlerinin romatolojik hastalıklardaki endikasyonları aşağıdaki şekilde kısıtlanmıştır:
  - “İlgili endikasyonda bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir”.
- Hasta gruplarında yalnızca uygun başka bir alternatif tedavi yoksa kullanılmalıdır.
  - 65 yaş ve üstü hastalar,
  - Mevcut durumda sigara kullanan veya geçmişte uzun süre sigara kullanmış hastalar,
  - Diğer kardiyovasküler veya malignite risk faktörlerine sahip olan hastalar.
- Yukarıda listelenlerin dışında VTE risk faktörlerine sahip olan hastalarda, JAK inhibitörleri dikkâtlili kullanılmalıdır.
- Risk faktörlerine sahip olan bazı hasta grupları için doz önerileri güncellenmiştir.
- Tüm hastalar için düzenli cilt muayenesi önerilmektedir.





- **Hekimler hastalarına JAK inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili riskleri anlatmalıdır.**

### **Güvenlilik sorunu ile ilgili ayrıntılı bilgiler**

JAK inhibitörleri birçok kronik inflamatuvar hastalığın (romatoid artrit (RA), psöriatik artrit, ankilozan spondilit, aksiyal spondiloartrit, atopik dermatit, ülseratif kolit ve alopesi areata) tedavisi için onaylanmıştır; Farklı ürünler için onaylanmış kullanımlar, ilgili ürün bilgilerinde belirtildiği şekilde farklılık gösterirler.

### **Ön verilere dayanarak yapılan ilk değerlendirme**

Mart 2021 tarihinde Avrupa Birliği'nde, Xeljanz (tofasitinib) için, en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip 50 yaş ve üzeri RA hastalarında tamamlanmış bir klinik çalışmanın (A3921133)<sup>1</sup> verilerini içeren; tofasitinib ile karşılaştırıldığında, bir TNF-alfa inhibitörü ile tedavi uygulanmış hastalara kıyasla MACE ve maligniteler (melanom dışı cilt kanseri (NMSC hariç)) riskinde bir artışı belirten bir bilgilendirme mektubu (Sayın Sağlık Mesleği Mensupları Mektubu (SSMMM)) gönderilmiştir, Aynı bilgilendirme Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun onayı ile Nisan 2021 tarihinde ülkemizde de yapılmıştır.<sup>2</sup>

Temmuz 2021 tarihinde Avrupa Birliği'nde aynı klinik çalışmada gözlenen; tofasitinib uygulanmasının TNF-alfa inhibitörleri ile karşılaştırıldığında miyokard enfarktüsü, akciğer kanseri ve lenfoma insidansındaki artış ve tofasitinibin ürün bilgilerindeki güncelleme hakkında bilgilendirmeyi içeren ilave bir SSMM gönderilmiştir. Aynı bilgilendirme Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı ile Eylül 2021 tarihinde yapılmıştır.<sup>3</sup>

Başka bir JAK inhibitörü olan barisitinib içeren ilaçlar için gözlemsel bir çalışmanın (B023) ön sonuçları da, TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi edilen hastalara kıyasla barisitinib ile tedavi edilen romatoid artritli hastalarda major kardiyovasküler olaylar ve VTE riskinde artışa işaret etmektedir.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından mevcut verilerin gözden geçirilmesi sürecinin tamamlanmasının ardından alınan kararlar Ülkemizde ruhsatlandırılmış olan dört JAK inhibitörü için de kabul edilmiş ve yukarıda kısaca özetlenmiştir. Sağlık mesleği mensupları ve hastalar için ürün bilgileri ve eğitim materyalleri de buna göre güncellenmektedir.

Bu mektup, bu ürünlerin kullanımına ilişkin yararlar ve risklerin tam bir açıklaması olarak tasarlanmamıştır. Daha fazla bilgi için lütfen ilgili ürünlerin güncellenmiş Kısa Ürün Bilgileri'ne başvurunuz.

### **Bildirim gerekliliği**

JAK inhibitörleri reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkât edilmesini ve bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolle Tâbi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ni (TÜFAM) (e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerini bilgilendirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.





Sağlık mesleği mensupları ve hastalar advers reaksiyonların raporlanması hususunda teşvik edilmelidir. Aşağıda yer alan tabloda her ilaç için ilgili iletişim bilgileri bulunmaktadır.

İlaç	Cibinqo (abrositinib)	Unamity (barisitinin)	Rinvoq (upadasitinib)	Xeljanz (tofasitinib)
Ruhsat Sahibi	Pfizer	Lilly	Abbvie	Pfizer
Telefon numarası	+90 212 310 70 00	+90 216 554 00 00	+90 216 633 23 00	+90 212 310 70 00
E-posta adresi	<a href="mailto:TUR.AEReporting@pfizer.com">TUR.AEReporting@pfizer.com</a>	<a href="mailto:pharmacovigilance_turkey@lilly.com">pharmacovigilance_turkey@lilly.com</a>	<a href="mailto:pv.turkey@abbvie.com">pv.turkey@abbvie.com</a>	<a href="mailto:TUR.AEReporting@pfizer.com">TUR.AEReporting@pfizer.com</a>

Saygılarımızla,

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

#### Referanslar:

- [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/dynamicModulesAttachment/xeljanzmektupimzal\\_b66df507-4d07-45b1-ab94-3b093b31e538.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/dynamicModulesAttachment/xeljanzmektupimzal_b66df507-4d07-45b1-ab94-3b093b31e538.pdf)
- Ytterberg Steven R, et al. **Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis.** *N Engl J Med.* 386.4 (2022): 316-326.
- [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/dynamicModulesAttachment/xeljanzimzalme ktup09.21\\_d218cab9-2381-4629-bdc1-a66fc0956eb3.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/dynamicModulesAttachment/xeljanzimzalme ktup09.21_d218cab9-2381-4629-bdc1-a66fc0956eb3.pdf)

▼ Bu ilaç ek izlemeye tâbidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

