



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 Ιανουαρίου 2020
EMA/92517/2020

Ο EMA επιβεβαιώνει ότι το Xeljanz πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος

Στις 14 Νοεμβρίου ο EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το Xeljanz (τοφαστινίμη) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβων αίματος στον πνεύμονα και σε εν τω βάθει φλέβες ασθενών που διατρέχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο.

Κατά συνέπεια, ο Οργανισμός εισηγήθηκε τη χρήση του Xeljanz με προσοχή σε όλους τους ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος. Επιπλέον, οι δόσεις συντήρησης των 10 mg δύο φορές ημερησίως δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος, εκτός εάν δεν υπάρχει άλλη κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Επίσης, λόγω αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, ο EMA εισηγήθηκε οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών να λαμβάνουν θεραπεία με Xeljanz μόνο στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία.

Οι συστάσεις αυτές προέκυψαν κατόπιν επανεξέτασης από τον Οργανισμό μιας εν εξελίξει μελέτης (μελέτη A3921133) με ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, με παράλληλη εξέταση δεδομένων από προγενέστερες μελέτες και διαβούλευση με εμπειρογνώμονες του τομέα. Όλα τα δεδομένα συνδυαστικά έδειξαν ότι ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων αίματος σε εν τω βάθει φλέβες και στους πνεύμονες ήταν υψηλότερος σε ασθενείς που έλαβαν Xeljanz, ειδικότερα τη δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα, και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης περαιτέρω αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και θανατηφόρων λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Οι συστάσεις που εκδόθηκαν από την [επιτροπή ασφάλειας του EMA \(PRAC\)](#) εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού. Οι εν λόγω συστάσεις αντικαθιστούν τα προσωρινά μέτρα που είχαν ληφθεί κατά την έναρξη της επανεξέτασης τον Μάιο του 2019. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε την απόφασή της με την οποία εγκρίνει τις αλλαγές αυτές στις 31 Ιανουαρίου 2020.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Το Xeljanz μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος σε ασθενείς που διατρέχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



- Εάν λαμβάνετε ήδη θεραπεία με Xeljanz, ο γιατρός σας θα επανεξετάσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος και, αν χρειαστεί, θα τροποποιήσει τη θεραπεία σας.
- Ενδέχεται να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων αίματος στους πνεύμονες και σε εν των βάθει φλέβες εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή ή πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια, καρκίνο, κληρονομικές διαταραχές πήξης του αίματος ή ιστορικό θρόμβων αίματος.
- Επίσης, ενδέχεται να διατρέχετε κίνδυνο εάν λαμβάνετε συνδυασμό ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ή εάν πρόκειται να υποβληθείτε ή υποβληθήκατε πρόσφατα σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή βρίσκεστε σε ακινησία.
- Για την αξιολόγηση του κινδύνου, ο γιατρός σας θα λάβει επίσης υπόψη την ηλικία σας, το ενδεχόμενο παχυσαρκίας (δείκτης μάζας σώματος πάνω από 30), το εάν πάσχετε από διαβήτη, από αυξημένη αρτηριακή πίεση ή το εάν είστε καπνιστής.
- Εάν διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ή είστε άνω των 65 ετών, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει τη θεραπεία σας, εφόσον υπάρχει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για εσάς.
- Εάν λαμβάνετε θεραπεία με Xeljanz, δεν πρέπει να αλλάξετε τη δόση ή να σταματήσετε να λαμβάνετε το φάρμακο χωρίς να συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.
- Ζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε αιφνίδια δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, άλγος στον θώρακα ή στη ράχη, οίδημα στα κάτω ή άνω άκρα, άλγος ή ευαισθησία στα κάτω άκρα, ή ερυθρότητα ή αποχρωματισμό στα κάτω ή άνω άκρα. Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα παρουσίας θρόμβου αίματος στον πνεύμονα ή τις φλέβες σας.
- Για οποιαδήποτε απορία σχετικά με το φάρμακο, επικοινωνήστε με κάποιον επαγγελματία υγείας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η επανεξέταση από τον EMA κατέδειξε τον δοσοεξαρτώμενο αυξημένο κίνδυνο σοβαρής φλεβικής θρομβοεμβολής, περιλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (ορισμένα περιστατικά ήταν θανατηφόρα) και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη.
- Στο πλαίσιο της επανεξέτασης διερευνήθηκαν δεδομένα από τη μελέτη A3921133, μια εν εξελίξει, ανοιχτού σχεδιασμού κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της ασφάλειας της τοφασιτινίμης 5 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα και της τοφασιτινίμης 10 mg χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τον αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη ήταν ηλικίας 50 ετών και άνω, με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Μόλις κατέστησαν διαθέσιμα τα ενδιάμεσα αποτελέσματα, η χορήγηση της θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές την ημέρα διακόπηκε και οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με δόση 5 mg δύο φορές την ημέρα, λόγω ένδειξης πνευμονικής εμβολής και θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας. Στο πλαίσιο της επανεξέτασης λήφθηκαν επίσης υπόψη πρόσθετα δεδομένα από προηγούμενες μελέτες.
- Η εξέταση της μελέτης A3921133 κατέδειξε ότι σε σύγκριση με τη θεραπεία με αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων, η χορήγηση τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές την ημέρα αύξησε τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής περίπου κατά 3 φορές ενώ η χορήγηση τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές την ημέρα αύξησε τον κίνδυνο σχεδόν κατά 6 φορές.
- Συνολικά, με τη χορήγηση τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές την ημέρα υπήρξαν 17 περιστατικά πνευμονικής εμβολής σε 3.123 ασθενείς-έτη και 9 περιστατικά πνευμονικής εμβολής σε 3.317 ασθενείς-έτη με τη χορήγηση τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές την ημέρα έναντι 3 περιστατικών σε 3.319 ασθενείς-έτη με αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων. Επιπλέον, υπήρξαν 28 θάνατοι κάθε αιτιολογίας σε 3140 ασθενείς-έτη στο σκέλος της θεραπείας με χορήγηση τοφασιτινίμης

10 mg δύο φορές την ημέρα και 19 θάνατοι κάθε αιτιολογίας σε 3.324 ασθενείς-έτη στο σκέλος θεραπείας με χορήγηση τοφαστινίμης 5 mg δύο φορές την ημέρα, σε σύγκριση με 9 θανάτους σε 3323 ασθενείς-έτη στο σκέλος του αναστολέα παράγοντα νέκρωσης όγκων.

- Συνεπώς, η τοφαστινίμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής, ανεξαρτήτως της ένδειξης και της δοσολογίας. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ασθενείς που είχαν υποστεί καρδιακή προσβολή ή πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, καρκίνο, κληρονομικές διαταραχές πήξης του αίματος ή ιστορικό σχηματισμού θρόμβων αίματος, καθώς και ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή είναι ακινητοποιημένοι.
- Άλλοι παράγοντες κινδύνου που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση της τοφαστινίμης είναι η ηλικία, ο διαβήτης, η παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ}>30$), το κάπνισμα και η υπέρταση.
- Η χρήση της τοφαστινίμης 10 mg δύο φορές την ημέρα στο πλαίσιο θεραπείας συντήρησης από ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και γνωστούς παράγοντες κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής δεν συνιστάται, εκτός εάν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή.
- Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας, δεν πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα.
- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις ενδείξεις και τα συμπτώματα της φλεβικής θρομβοεμβολής πριν από τη χορήγηση θεραπείας με τοφαστινίμη και να παροτρύνονται να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν επίσης ότι ο κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων και θανατηφόρων λοιμώξεων αυξάνεται περαιτέρω σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Ως εκ τούτου, η τοφαστινίμη πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο σε περίπτωση που δεν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή.
- Στους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το φάρμακο έχει σταλεί επιστολή ενημέρωσης σχετικά με τις επικαιροποιημένες συστάσεις θεραπείας. Ο οδηγός για γιατρούς και η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς θα επικαιροποιηθούν με την προσθήκη συμβουλών για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβων αίματος.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα

Το Xeljanz (τοφαστινίμη) έλαβε αρχικά άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ στις 22 Μαρτίου 2017 για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα (νόσος που προκαλεί φλεγμονή στις αρθρώσεις). Το 2018, η χρήση του επεκτάθηκε στη θεραπεία ενηλίκων με ψωριασική αρθρίτιδα (ερυθρές, φολιδωτές πλάκες στο δέρμα με φλεγμονή στις αρθρώσεις) και σοβαρή ελκώδη κολίτιδα (νόσος που προκαλεί φλεγμονή και έλκη στα εσωτερικά τοιχώματα του εντέρου). Η δραστική ουσία του Xeljanz, η τοφαστινίμη, δρα αναστέλλοντας τη δράση μιας ομάδας ενζύμων γνωστών ως κινάσες Janus. Τα ένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία φλεγμονής που παρατηρείται στη ρευματοειδή και ψωριασική αρθρίτιδα και στην ελκώδη κολίτιδα. Αναστέλλοντας τη δράση των ενζύμων, η τοφαστινίμη βοηθά στη μείωση της φλεγμονής και των λοιπών συμπτωμάτων των νόσων αυτών.

Περισσότερες πληροφορίες για το φάρμακο διατίθενται στον [διαδικτυακό τόπο του EMA](#)

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση του Xeljanz ξεκίνησε στις 15 Μαΐου 2019 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, δυνάμει του [άρθρου 20 του κανονισμού \(ΕΚ\) αριθ. 726/2004](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε ένα σύνολο συστάσεων. Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη συνέχεια στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία είναι αρμόδια για τα ζητήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία και ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστική και νομικά δεσμευτική [απόφαση](#) που ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ στις 31 Ιανουαρίου 2020.