



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31. siječnja 2020.
EMA/92517/2020

EMA potvrđuje da je Xeljanz potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s visokim rizikom od krvnih ugrušaka

EMA je 14. studenoga zaključila da bi Xeljanz (tofacitinib) mogao povećati rizik od stvaranja krvnih ugrušaka u plućima i dubokim venama u bolesnika u kojih već postoji visok rizik.

Stoga je Agencija preporučila da se Xeljanz treba primjenjivati uz oprez u svih bolesnika s visokim rizikom od krvnih ugrušaka. Osim toga, doza održavanja od 10 mg dvaput dnevno ne smije se primjenjivati u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju visok rizik od krvnih ugrušaka osim u slučaju kad ne postoji odgovarajući alternativni način liječenja. Nadalje, EMA je preporučila da je, zbog povećanog rizika od infekcija, bolesnike starije od 65 godina potrebno liječiti lijekom Xeljanz samo kada ne postoji alternativni način liječenja.

Te preporuke proizlaze iz procjene koju je Agencija provela nad ispitivanjem koje je bilo u tijeku (ispitivanje A3921133), a koje je obuhvaćalo bolesnike s reumatoidnim artritisom i povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, te podataka iz prethodnih ispitivanja i savjetovanja sa stručnjacima u predmetnom području. Svi objedinjeni podatci pokazuju da je rizik od krvnih ugrušaka u dubokim venama i plućima veći u bolesnika koji uzimaju Xeljanz, osobito dozu od 10 mg dvaput dnevno, i u bolesnika koji se liječe duže vrijeme. Rezultati su pokazali i dodatni povećani rizik od ozbiljnih i smrtonosnih infekcija u bolesnika starijih od 65 godina.

Te preporuke koje je izdao [EMA-in Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije \(PRAC\)](#) priznao je Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) Agencije. One zamjenjuju privremene mjere uspostavljene u svibnju 2019., kad je procjena započela. Europska komisija objavila je odluku o odobrenju tih promjena 31. siječnja 2020.

Informacije za bolesnike

- Xeljanz bi mogao povećati rizik od krvnih ugrušaka u bolesnika u kojih je taj rizik već visok.
- Ako se liječite lijekom Xeljanz, Vaš liječnik procijenit će Vaš rizik od krvnih ugrušaka i, ako je potrebno, izmijeniti liječenje.
- Možete imati visok rizik od stvaranja krvnih ugrušaka u plućima i dubokim venama ako ste pretrpjeli srčani udar ili imate zatajenje srca, rak, nasljedni poremećaj koagulacije krvi ili ako u povijesti bolesti imate krvne ugruške.
- Možete biti izloženi riziku i ako uzimate kombiniranu hormonsku kontracepciju ili hormonsku nadomjesnu terapiju ili ćete imati ili ste nedavno imali veliku operaciju ili imobilizaciju.

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



- Kako bi ocijenio rizik, Vaš će liječnik uzeti u obzir i Vašu dob, jeste li pretili (Vaš indeks tjelesne mase veći je od 30), imate li dijabetes, povišen krvni tlak i pušite li.
- Ako imate visok rizik ili ste stariji od 65 godina, Vaš liječnik može promijeniti liječenje ako za Vas postoji alternativni način liječenja.
- Ako se liječite lijekom Xeljanz, ne smijete mijenjati dozu ili prekinuti uzimanje lijeka bez savjetovanja sa svojim liječnikom.
- Odmah zatražite pomoć liječnika ako osjetite iznenadan nedostatak zraka ili otežano disanje, bol u prsnom košu ili bol u gornjem dijelu leđa, oticanje noge ili ruke, bol u nozi ili osjetljivost noge ili crvenilo ili promjenu boje na nozi ili ruci. To mogu biti simptomi krvnog ugruška u plućima ili venama.
- Ako imate bilo kakvih pitanja o lijeku, obratite se zdravstvenom radniku.

Informacije za zdravstvene radnike

- U procjeni koju je provela EMA utvrđen je povećan, o dozi ovisan, rizik od ozbiljne venske tromboembolije (VTE), uključujući plućnu emboliju (PE) (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom) i duboku vensku trombozu u bolesnika koji uzimaju tofacitinib.
- Procjena je obuhvaćala podatke iz otvorenog kliničkog ispitivanja A3921133, koje je bilo u tijeku i u kojemu se ocjenjivala sigurnost doze tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno i doze tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno u usporedbi s inhibitorom čimbenika nekroze tumora (TNF) u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju imali su 50 ili više godina te barem jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika. Nakon objave privremenih rezultata, liječenje tofacitinibom u dozi od 10 mg dvaput dnevno prekinuto je i bolesnici su prešli na dozu od 5 mg dvaput dnevno zbog znaka plućne embolije i smrtnosti bilo kojeg uzroka. Procjena je obuhvaćala i dodatne podatke iz prethodnih ispitivanja.
- U procjeni ispitivanja A3921133 utvrđeno je da, u usporedbi s liječenjem inhibitorom TNF-a, doza tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno povećava rizik od plućne embolije otprilike tri puta, dok doza tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno povećava taj rizik otprilike šest puta.
- Ukupno je zabilježeno 17 slučajeva plućne embolije na 3123 bolesnik-godine uz dozu tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno i devet slučajeva plućne embolije na 3317 bolesnik-godina uz dozu tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno u usporedbi s tri slučaja na 3319 bolesnik-godina za liječenje inhibitorom TNF-a. Osim toga, zabilježeno je 28 slučajeva smrti bilo kojeg uzroka na 3140 bolesnik-godina u skupini liječenoj dozom tofacitiniba od 10 mg dvaput dnevno i 19 slučajeva smrti bilo kojeg uzroka na 3324 bolesnik-godine u skupini liječenoj dozom tofacitiniba od 5 mg dvaput dnevno u usporedbi s devet slučajeva na 3323 bolesnik-godine u skupini liječenoj inhibitorom TNF-a.
- Posljedično, tofacitinib je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika od venske tromboembolije, neovisno o indikaciji i doziranju. To uključuje bolesnike koji su pretrpjeli srčani udar ili imaju zatajenje srca, rak, nasljedni poremećaj koagulacije krvi ili koji u povijesti bolesti imaju krvne ugruške te bolesnice koje uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju ili hormonsku nadomjesnu terapiju i bolesnike koji su podvrgnuti velikoj operaciji ili imobilizaciji.
- Ostali čimbenici rizika koje je potrebno uzeti u obzir pri propisivanju tofacitiniba jesu dob, dijabetes, pretilost (BMI>30), pušenje i hipertenzija.

- Ne preporučuje se primjena tofacitiniba u dozi održavanja od 10 mg dvaput dnevno u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju poznate čimbenike rizika od venske tromboembolije, osim u slučaju kad nije dostupan odgovarajući alternativni način liječenja.
- Za liječenje reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa preporučena doza iznosi 5 mg dvaput dnevno i ne smije se prekoračiti.
- Prije primanja tofacitiniba bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima venske tromboembolije i savjetovati im da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se tijekom liječenja pojave ti simptomi.
- Dostupni podaci također pokazuju da se rizik od ozbiljnih i smrtonosnih infekcija dodatno povećava u starijih bolesnika u dobi od 65 godina i više u usporedbi s mlađim bolesnicima. Stoga je liječenje tih bolesnika tofacitinibom potrebno razmatrati samo ako nije dostupan odgovarajući alternativni način liječenja.
- Svim zdravstvenim radnicima za koje se očekuje da će propisivati lijek poslan je dopis kako bi ih se obavijestilo o ažuriranim preporukama za liječenje. Vodič za liječnike i kartica s upozorenjima za bolesnike dopunit će se savjetima o smanjenju rizika od krvnih ugrušaka.

Više o lijekovima

Lijek Xeljanz (tofacitinib) odobren je u EU-u 22. ožujka 2017. za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom (bolest koja uzrokuje upalu zglobova). Njegova je primjena 2018. proširena na liječenje odraslih osoba sa psorijatičnim artritisom (crvene, ljuskave lezije na koži s upalom zglobova) i teškim ulceroznim kolitisom (bolest koja uzrokuje upalu i čireve na stijenci crijeva). Djelatna tvar u lijeku Xeljanz, tofacitinib, djeluje blokirajući djelovanje enzima poznatih kao Janus kinaze. Ti enzimi imaju važnu ulogu u procesu upale koja se javlja u slučaju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa te ulceroznog kolitisa. Blokiranjem djelovanja tih enzima tofacitinib pomaže ublažiti upalu i druge simptome tih bolesti.

Više informacija o lijeku dostupno je na [internetskim stranicama EMA-e](#)

Više o postupku

Procjena lijeka Xeljanz započela je 15. svibnja 2019. na zahtjev Europske komisije, u skladu s [člankom 20. Uredbe \(EZ\) br. 726/2004.](#)

Procjenu je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja u pogledu lijekova za humanu uporabu, koji je iznio niz preporuka. Preporuke PRAC-a zatim su poslone Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio konačno mišljenje Agencije. Mišljenje CHMP-a prosljeđeno je Europskoj komisiji, koja je 31. siječnja 2020. donijela konačnu, pravno obvezujuću [odluku](#) koja se primjenjuje u svim državama članicama EU-a.