



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 stycznia 2020 r.
EMA/92517/2020

EMA potwierdza konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Xeljanz u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepów krwi

W dniu 14 listopada Europejska Agencja Leków (EMA) orzekła, że produkt leczniczy Xeljanz (tofacetynyb) może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi w płucach i żyłach głębokich u pacjentów już obarczonych wysokim ryzykiem pod tym względem.

Agencja zaleciła zatem, aby u wszystkich pacjentów narażonych na wysokie ryzyko wystąpienia zakrzepów stosować produkt leczniczy Xeljanz z zachowaniem ostrożności. Ponadto nie powinno się stosować leczenia podtrzymującego w dawce 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i wysokim ryzykiem powstawania zakrzepów, chyba że nie jest dostępna żadna inna odpowiednia terapia. EMA zaleciła także, aby z uwagi na zwiększone ryzyko zakażeń pacjenci w wieku powyżej 65 lat otrzymywali Xeljanz tylko wtedy, gdy nie ma innej możliwości leczenia.

Agencja wydała powyższe zalecenia po zapoznaniu się z wynikami trwającego badania (A3921133) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i podwyższonym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego, a także na podstawie danych z wcześniejszych badań i konsultacji z ekspertami w tej dziedzinie. Z wszystkich danych wynikało, że ryzyko powstawania zakrzepów w żyłach głębokich i płucach było wyższe u pacjentów przyjmujących Xeljanz, zwłaszcza w dawce 10 mg dwa razy na dobę, i u osób, których leczenie trwało dłuższy czas. Wyniki wykazały również dodatkowo podwyższone ryzyko poważnych i śmiertelnych zakażeń u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zalecenia wydane przez [komitet EMA ds. bezpieczeństwa \(PRAC\)](#) zostały zatwierdzone przez komitet EMA ds. leków stosowanych u ludzi (CHMP). Zastępują one tymczasowe rozwiązanie wprowadzone na początku oceny w maju 2019 r. Komisja Europejska wydała decyzję dotyczącą akceptacji tych zmian w dniu 31 stycznia 2020 r.

Informacje dla pacjentów

- Produkt leczniczy Xeljanz może zwiększać ryzyko zakrzepów u pacjentów już obarczonych wysokim ryzykiem ich powstawania.
- Jeśli pacjent otrzymuje Xeljanz, to lekarz oceni ryzyko wystąpienia zakrzepów i w razie potrzeby zmodyfikuje leczenie.

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



- Większym ryzykiem zakrzepów w płucach i żyłach głębokich obarczeni są pacjenci po przebytych zawale mięśnia sercowego lub z niewydolnością serca, nowotworem, wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia lub z zakrzepami w wywiadzie.
- Ryzyko dotyczy również osób stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, planujących poważny zabieg chirurgiczny lub niedawno poddanych takiemu zabiegowi oraz pacjentów unieruchomionych.
- Szacując ryzyko, lekarz bierze także pod uwagę wiek pacjenta i czy cierpi on na otyłość (wskaźnik masy ciała powyżej 30), cukrzycę, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz czy jest palaczem.
- Pacjentom z wysokim ryzykiem lub w wieku powyżej 65 lat lekarz może zaproponować inne leczenie – jeśli jest ono dostępne.
- Pacjenci przyjmujący Xeljanz nie powinni zmieniać dawki ani odstawiać leku bez konsultacji ze swoim lekarzem.
- Należy natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta pojawią się nagłe duszności lub trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców, obrzęk kończyn, ból lub tkliwość nóg bądź zaczerwienienie lub przebarwienia kończyn. Mogą to być objawy zakrzepu w płucach lub żyłach.
- W przypadku wątpliwości dotyczących leku należy zwrócić się do pracownika służby zdrowia.

Informacje dla pracowników służby zdrowia

- Ocena przeprowadzona przez EMA wykazała zależny od dawki wzrost ryzyka ciężkiej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), w tym zatorowości płucnej (PE) – niektóre przypadki były śmiertelne – oraz zakrzepicy żył głębokich u pacjentów przyjmujących tofacytynib.
- W ocenie uwzględniono dane pochodzące z badania A3921133 – trwającego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby, mającego na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z inhibitorem czynnika martwicy nowotworów (TNF) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku 50 lat lub starsi, u których obecny jest co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Po udostępnieniu danych z analizy okresowej przerwano leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę, a pacjenci z tej grupy przeszli na dawkę 5 mg dwa razy na dobę z uwagi na ostrzeżenie dotyczące PE i ogólnej śmiertelności. W ocenie uwzględniono także dodatkowe dane pochodzące z wcześniejszych badań.
- Ocena badania A3921133 wykazała, że w porównaniu z leczeniem za pomocą inhibitora TNF tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę zwiększał ryzyko wystąpienia PE około trzykrotnie, a tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę – około sześciokrotnie.
- Ogółem stwierdzono 17 przypadków PE na 3123 pacjentolata wśród osób otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę i 9 przypadków PE na 3317 pacjentolat wśród osób otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z 3 przypadkami na 3319 pacjentolat wśród osób leczonych inhibitorem TNF. Ponadto stwierdzono 28 zgonów z dowolnej przyczyny na 3140 pacjentolat w grupie leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę i 19 zgonów z dowolnej przyczyny na 3324 pacjentolata w grupie leczenia tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu z 9 przypadkami na 3323 pacjentolata w grupie leczenia inhibitorem TNF.

- Dlatego też u pacjentów z potwierdzonymi czynnikami ryzyka VTE leczenie tofacytynibem należy stosować ostrożnie, niezależnie od wskazania i dawki. Dotyczy to również pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego lub z niewydolnością serca, nowotworem, wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia lub z zakrzepami w wywiadzie oraz pacjentów stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, przechodzących poważny zabieg chirurgiczny, a także unieruchomionych.
- Inne czynniki ryzyka ważne przy przepisywaniu tofacytynibu to wiek, cukrzyca, otyłość (BMI>30), palenie tytoniu i nadciśnienie tętnicze.
- Nie zaleca się leczenia podtrzymującego tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i potwierdzonym występowaniem czynników ryzyka VTE, chyba że nie jest dostępna żadna inna odpowiednia terapia.
- W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowego zapalenia stawów nie powinno się przekraczać zalecanej dawki 5 mg dwa razy na dobę.
- Przed podaniem tofacytynibu należy informować pacjentów, jakie są objawy przedmiotowe i podmiotowe VTE, oraz instruować ich, aby niezwłocznie zgłosili się do lekarza w przypadku pojawienia się tych objawów w trakcie leczenia.
- Dostępne dane dowodzą także, że ryzyko poważnych i śmiertelnych zakażeń dodatkowo wzrosło u pacjentów w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi osobami. Dlatego też w przypadku tych pacjentów leczenie tofacytynibem należy rozważać tylko wówczas, gdy nie jest dostępne żadne inne odpowiednie leczenie.
- Rozesłano pismo do wszystkich pracowników służby zdrowia, którzy mogą przepisywać lek, z informacją o zmienionych zaleceniach terapeutycznych. Wytyczne dla lekarzy i karta ostrzegawcza dla pacjenta zostaną uzupełnione o wskazówki, jak zminimalizować ryzyko powstawania zakrzepów.

Więcej informacji o lekach

Xeljanz (tofacytynib) został dopuszczony do obrotu w UE w dniu 22 marca 2017 r. we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (choroby, która powoduje stan zapalny stawów). W 2018 r. lek dopuszczono także do stosowania u dorosłych pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów (czerwone, łuszczące się plamy na skórze i stan zapalny stawów) oraz ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (stan zapalny i wrzody w wyściółce jelita). Substancja czynna leku Xeljanz – tofacytynib – blokuje działanie enzymów zwanych kinazami janusowymi. Enzymy te odgrywają ważną rolę w procesie powstawania stanów zapalnych w przebiegu reumatoidalnego i łuszczykowego zapalenia stawów oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dzięki blokowaniu aktywności tych enzymów tofacytynib pomaga łagodzić stan zapalny i inne objawy wspomnianych schorzeń.

Więcej informacji na temat leku można znaleźć na [stronie EMA](#)

Dalsze informacje o procedurze

Procedurę oceny leku Xeljanz wszczęto w dniu 15 maja 2019 r. na wniosek Komisji Europejskiej zgodnie z [art. 20 rozporządzenia \(WE\) nr 726/2004](#).

Przeprowadził ją Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął stanowisko Agencji w tej sprawie. Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która w dniu 31 stycznia 2020 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą [decyzję](#), mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.