



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31. januar 2020
EMA/92517/2020

Agencija EMA potrjuje, da je treba zdravilo Xeljanz pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek krvnih strdkov uporabljati previdno

Agencija EMA je 14. novembra zaključila, da lahko zdravilo Xeljanz (tofacitinib) poveča tveganje za krvne strdke v pljučih in globokih venah pri bolnikih, pri katerih je tveganje že sicer veliko.

Agencija je zato priporočila, da je treba zdravilo Xeljanz pri vseh bolnikih z velikim tveganjem za nastanek krvnih strdkov uporabljati previdno. Poleg tega se pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, pri katerih je veliko tveganje za krvne strdke, ne smejo uporabljati vzdrževalni odmerki 10 mg dvakrat na dan, razen če ni druge primerne možnosti zdravljenja. Prav tako je priporočila, da se smejo zaradi povečanega tveganja za okužbe bolniki, starejši od 65 let, z zdravilom Xeljanz zdraviti samo, kadar ni na voljo nobeno drugo zdravljenje.

Agencija je ta priporočila pripravila na podlagi pregleda študije, ki je potekala (študija A3921133) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni, ter podatkov iz starejših študij in posvetovanja s strokovnjaki na tem področju. Vsi združeni podatki so pokazali, da je bilo tveganje za krvne strdke v globokih venah in pljučih večje pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xeljanz, zlasti odmerki 10 mg dvakrat na dan, in pri tistih, ki so se zdravili dalj časa. Rezultati so pokazali tudi dodatno povečano tveganje za resne in smrtne okužbe pri bolnikih, starejših od 65 let.

Ta priporočila, ki jih je izdal [Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance \(odbor PRAC\) pri agenciji EMA](#), je sprejel Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

Nadomeščajo začasne ukrepe, sprejete ob začetku pregleda maja 2019. Evropska komisija je o teh spremembah izdala sklep 31. januarja 2020.

Informacije za bolnike

- Zdravilo Xeljanz lahko poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov pri bolnikih, pri katerih je tveganje že sicer veliko.
- Če se zdravite z zdravilom Xeljanz, bo vaš zdravnik ocenil vaše tveganje za krvne strdke in po potrebi prilagodil zdravljenje.
- Veliko tveganje za krvne strdke v pljučih in globokih venah bi lahko imeli, če ste doživeli srčno kap ali imate srčno popuščanje, raka, dedno motnjo strjevanja krvi ali anamnezo krvnih strdkov.

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



- Ogroženi ste lahko tudi, če jemljete kombinirana hormonska kontracepcijska sredstva ali hormonsko nadomestno zdravljenje ali je bil pri vas pred kratkim ali bo v kratkem opravljen večji operacijski poseg ali ste imobilizirani.
- Vaš zdravnik bo pri oceni tveganja upošteval tudi vašo starost, morebitno debelost (indeks telesne mase nad 30), sladkorno bolezen in zvišan krvni tlak in dejstvo, ali kadite.
- Če ste zelo ogroženi ali starejši od 65 let, bo zdravnik vaše zdravilo morda zamenjal, če bo za vas na voljo drugo zdravilo.
- Če se zdravite z zdravilom Xeljanz, ne smete spremeniti odmerka ali prenehati jemati zdravila, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.
- Če bi se pri vas nenadoma pojavila kratka sapa ali težko dihanje, bolečina v prsih ali bolečina v zgornjem delu hrbta, otekanje noge ali roke, bolečina v nogi ali občutljivost noge ali rdečina ali obarvanje noge ali roke, nemudoma poiščite zdravniško pomoč. To so lahko simptomi krvnega strdka v vaših pljučih ali venah.
- Če imate o svojem zdravilu kakršno koli vprašanje, se o njem pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Informacije za zdravstvene delavce

- Pregled agencije EMA je pri bolnikih, ki jemljejo tofacitinib, pokazal od odmerka odvisno povečanje tveganja za resno vensko tromboembolijo (VTE), vključno s pljučno embolijo (PE) (nekateri primeri so bili smrtni) in globoko vensko trombozo.
- Pri pregledu so bili upoštevani podatki iz študije A3921133, odprtega kliničnega preskušanja, pri katerem so pri bolnikih z revmatoidnim artritism ocenjevali varnost zdravljenja s tofacitinibom 5 mg dvakrat na dan in tofacitinibom 10 mg dvakrat na dan v primerjavi z zaviralcem dejavnika tumorske nekroze (TNF). Bolniki v študiji so bili stari 50 let ali več in so imeli vsaj en dodaten dejavnik srčno-žilnega tveganja. Ko so postali na voljo vmesni rezultati, je bilo zdravljenje s tofacitinibom 10 mg dvakrat na dan zaradi signala pljučne embolije in smrtnosti iz vseh vzrokov prekinjeno, bolniki pa so prešli na zdravljenje s 5 mg dvakrat na dan. Pri pregledu so bili upoštevani tudi dodatni podatki iz prejšnjih študij.
- Pregled študije A3921133 je pokazal, da je v primerjavi z zdravljenjem z zaviralcem TNF tofacitinib 5 mg dvakrat na dan povečal tveganje za pljučno embolijo za približno trikrat, tofacitinib 10 mg dvakrat na dan pa za približno šestkrat.
- Skupno je bilo pri tofacitinibu 10 mg dvakrat na dan 17 primerov pljučne embolije od 3 123 bolnik-let in pri tofacitinibu 5 mg dvakrat na dan devet primerov pljučne embolije od 3 317 bolnik-let, medtem ko so bili pri zaviralcu TNF takšni trije primeri od 3 319 bolnik-let. Poleg tega je bilo v skupini s tofacitinibom 10 mg dvakrat na dan 28 smrti iz vseh vzrokov od 3 140 bolnik-let in v skupini s tofacitinibom 5 mg dvakrat na dan 19 smrti iz vseh vzrokov od 3 324 bolnik-let, medtem ko je bilo v skupini z zaviralcem TNF takšnih devet primerov od 3 323 bolnik-let.
- Tofacitinib je treba zato pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE uporabljati previdno, ne glede na indikacijo in odmerjanje. To vključuje bolnike po srčni kapi ali s srčnim popuščanjem, rakom, podedovanimi motnjami strjevanja krvi ali anamnezo krvnih strdkov ter bolnike, ki jemljejo kombinirana hormonska kontracepcijska sredstva ali nadomestno hormonsko zdravljenje, so predvideni za večjo operacijo ali so imobilni.
- Drugi dejavniki tveganja, ki jih je treba upoštevati pri predpisovanju tofacitiniba, vključujejo starost, sladkorno bolezen, debelost (ITM > 30), status kajenja in hipertenzijo.

- Uporaba tofacitiniba 10 mg dvakrat na dan za vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki imajo znane dejavnike tveganja za VTE, se ne priporoča, razen če ni na voljo nobeno primerno alternativno zdravljenje.
- Pri zdravljenju revmatoidnega in psoriatičnega artritisa se ne sme preseči priporočeni odmerek 5 mg dvakrat na dan.
- Pred zdravljenjem s tofacitinibom je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi VTE in jim svetovati, naj ob pojavu teh simptomov med zdravljenjem nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.
- Razpoložljivi podatki so pokazali tudi, da je bilo tveganje za resne in smrtne okužbe dodatno povečano pri bolnikih, starejših od 65 let, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Tofacitinib se pri teh bolnikih zato lahko uporablja samo, če ni na voljo nobeno alternativno zdravljenje.
- Vsem zdravstvenim delavcem, za katere se pričakuje, da bodo to zdravilo predpisovali, je bil poslan dopis s posodobljenimi priporočili za zdravljenje. V vodnik za zdravnika in opozorilno kartico bolnika bodo vključeni nasveti za zmanjšanje tveganja za krvne strdke.

Več o zdravilu

Zdravilo Xeljanz (tofacitinib) je bilo v EU prvič odobreno 22. marca 2017 za zdravljenje odraslih z zmernim do hudim revmatoidnim artritidom (bolezni, ki povzroča vnetje sklepov). Leta 2018 je bila uporaba razširjena na zdravljenje odraslih s psoriatičnim artritidom (rdečimi, luskastimi lisami na koži z vnetjem sklepov) in hudim ulceroznim kolitisom (bolezni, ki povzroča vnetje in razjede na sluznici črevesja). Učinkovina v zdravilu Xeljanz, tofacitinib, deluje tako, da zavira delovanje encimov, znanih kot Janusove kinaze. Ti encimi imajo pomembno vlogo pri procesu vnetja, do katerega pride pri revmatoidnem in psoriatičnem artritisu ter ulceroznem kolitisu. Tofacitinib z zaviranjem njihovega delovanja zmanjša vnetje in druge simptome teh bolezni.

Več informacij o zdravilu je na voljo na [spletni strani Evropske agencije za zdravila](#)

Več o postopku

Pregled zdravila Xeljanz se je začel 15. maja 2019 na zahtevo Evropske komisije v skladu s [členom 20 Uredbe \(ES\) št. 726/2004](#).

Pregled je opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih pomislekov o zdravilih za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Njegova priporočila so bila nato poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), odgovornemu za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije. Mnenje odbora CHMP je bilo predloženo Evropski komisiji, ki je 31. januarja 2020 izdala končni pravno zavezujoči [sklep](#), ki se uporablja v vseh državah članicah EU.