



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 ianuarie 2020
EMA/92517/2020

EMA confirmă că Xeljanz trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc mare de formare de cheaguri de sânge

La 14 noiembrie, EMA a concluzionat că Xeljanz (tofacitinib) poate mări riscul de formare de cheaguri de sânge în plămâni și în venele profunde la pacienții cu risc deja mare.

Prin urmare, agenția a recomandat ca Xeljanz să se utilizeze cu precauție la toți pacienții cu risc mare de formare de cheaguri de sânge. În plus, dozele de întreținere de 10 mg cu administrare de două ori pe zi nu trebuie utilizate la pacienții cu colită ulcerosă cu risc mare de formare de cheaguri de sânge, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat. Mai mult, din cauza unui risc crescut de infecții, EMA a recomandat ca pacienții cu vârsta de peste 65 de ani să fie tratați cu Xeljanz numai dacă nu există un alt tratament.

Aceste recomandări au fost formulate în urma evaluării de către agenție a studiului A3921133, aflat în desfășurare la pacienți cu poliartrită reumatoidă și cu risc crescut de boli cardiovasculare, precum și în urma analizării datelor din studii anterioare și a consultării cu experți în domeniu. Toate datele combinate au indicat că riscul de formare de cheaguri de sânge în venele profunde și în plămâni este mai mare la pacienții care iau Xeljanz, în special doza de 10 mg cu administrare de două ori pe zi, precum și la cei tratați pe o perioadă mai lungă. De asemenea, rezultatele au indicat un risc și mai mare de infecții grave și fatale la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.

Recomandările formulate de [Comitetul pentru siguranță al EMA \(PRAC\)](#) au fost aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al agenției. Acestea înlocuiesc măsurile temporare instituite la începutul evaluării din mai 2019. Comisia Europeană a emis o decizie de aprobare a acestor modificări la 31 ianuarie 2020.

Informații pentru pacienți

- Xeljanz poate mări riscul de formare de cheaguri de sânge la pacienții cu risc deja mare.
- Dacă primiți tratament cu Xeljanz, medicul dumneavoastră va evalua riscul de formare de cheaguri de sânge la care sunteți expus și vă va modifica tratamentul, după caz.
- Dacă ați avut infarct miocardic sau dacă aveți insuficiență cardiacă, cancer, o boală de coagulare a sângelui ereditară sau antecedente de formare de cheaguri de sânge, puteți avea risc mare de formare de cheaguri de sânge în plămâni și în venele profunde.

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



- De asemenea, puteți fi expus la acest risc dacă luați contraceptive hormonale combinate, urmați un tratament de substituție hormonală, veți fi sau ați fost supus recent unei intervenții chirurgicale majore sau dacă sunteți imobilizat.
- Pentru a evalua riscul, medicul dumneavoastră va ține cont și de vârstă, dacă sunteți obez (indicele de masă corporală este mai mare de 30), dacă aveți diabet, dacă aveți hipertensiune arterială sau dacă fumați.
- Dacă aveți risc mare sau dacă aveți vârsta peste 65 de ani, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă schimbe tratamentul, dacă există un alt tratament adecvat.
- Dacă primiți tratament cu Xeljanz, nu trebuie să modificați doza sau să opriți administrarea medicamentului fără a discuta cu medicul dumneavoastră.
- Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți simptome precum insuficiență respiratorie bruscă sau dificultăți de respirație, durere în piept sau în partea superioară a spatelui, umflarea picioarelor sau a brațelor, durere sau sensibilitate la nivelul picioarelor, înroșirea sau decolorarea picioarelor sau a brațelor. Acestea pot fi simptome ale unui cheag de sânge la plămâni sau în vene.
- Dacă sunteți îngrijorat cu privire la medicamentul dumneavoastră, trebuie să discutați cu un profesionist din domeniul sănătății.

Informații pentru personalul medical

- O evaluare a EMA a descoperit la pacienții care iau tofacitinib un risc crescut în funcție de doză de tromboembolie venoasă gravă (TEV), inclusiv de embolie pulmonară (unele cazuri fiind fatale) și de tromboză venoasă profundă.
- Evaluarea a luat în considerare datele din studiul A3921133, un studiu clinic deschis aflat în derulare, care analizează profilul de siguranță al tratamentului cu tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi și cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi, comparativ cu un inhibitor al factorului de necroză tumorală, la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Pacienții din studiu aveau 50 de ani sau mai mult și aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar. După ce au devenit disponibile rezultatele intermediare, tratamentul cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi a fost oprit și, din cauza unui semnal de embolie pulmonară și a mortalității din orice cauză, doza pacienților a fost schimbată la 5 mg de două ori pe zi. Reevaluarea a luat în considerare și date suplimentare din studii anterioare.
- Evaluarea studiului A3921133 a dovedit că, în comparație cu tratamentul cu un inhibitor al factorului de necroză tumorală, tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi a mărit riscul de embolie pulmonară de aproximativ 3 ori, iar tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi a mărit acest risc de aproximativ 6 ori.
- În total, au existat 17 cazuri de embolie pulmonară la 3 123 de pacienți-ani în cazul dozei de tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi și 9 cazuri de embolie pulmonară la 3 317 pacienți-ani în cazul dozei de tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi, față de 3 cazuri la 3 319 pacienți-ani cu un inhibitor al factorului de necroză tumorală. În plus, în brațul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi au existat 28 de decese din orice cauză la 3 140 de pacienți-ani, iar în brațul de tratament cu tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi au existat 19 decese din orice cauză la 3 324 de pacienți-ani, față de 9 cazuri la 3 323 de pacienți-ani în brațul de tratament cu un inhibitor al factorului de necroză tumorală.
- Prin urmare, tofacitinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV, indiferent de indicație și dozaj. În această categorie sunt incluși pacienții care au avut infarct

miocardic sau care au insuficiență cardiacă, cancer, o boală de coagulare a sângelui ereditară sau antecedente de formare de cheaguri de sânge, precum și cei care iau contraceptive hormonale combinate sau urmează un tratament de substituție hormonală, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale majore sau sunt imobilizați.

- Printre alți factori de risc care trebuie luați în considerare atunci când se prescrie tofacitinib se numără vârsta, diabetul, obezitatea (IMC>30), statutul de fumător și hipertensiunea.
- Nu se recomandă utilizarea tofacitinib 10 mg cu administrare de două ori pe zi pentru tratament de întreținere la pacienții cu colită ulceroasă care au factori de risc cunoscuți pentru TEV, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat.
- Pentru tratamentul poliartritei reumatoide și al artritei psoriazice nu trebuie depășită doza recomandată de 5 mg de două ori pe zi.
- Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele de TEV înainte de a primi tofacitinib și trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă au aceste simptome în timpul tratamentului.
- Datele disponibile au indicat și un risc mai mare de infecții grave și de infecții fatale la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri. Prin urmare, în cazul acestor pacienți, tofacitinibul reprezintă o opțiune numai dacă nu există un alt tratament adecvat.
- Profesioniștii din domeniul sănătății despre care se preconizează că vor prescrie medicamentul vor primi o scrisoare de informare cu privire la actualizarea recomandărilor de tratament. Ghidul pentru medici și cardul de avertizare a pacientului vor fi actualizate cu recomandări pentru reducerea la minimum a riscului de formare de cheaguri de sânge.

Informații suplimentare despre medicament

Xeljanz (tofacitinib) a fost autorizat pentru prima dată în UE la 22 martie 2017, pentru tratamentul adulților cu poliartrită reumatoidă moderată până la severă (o boală care cauzează inflamarea articulațiilor). În 2018, utilizarea sa a fost extinsă pentru a trata adulții cu artrită psoriazică (plăci roșii scuamoase pe piele însoțite de inflamarea articulațiilor) și adulții cu colită ulceroasă severă (o boală care provoacă inflamații și ulcerări în mucoasa peretelui intestinal). Substanța activă din Xeljanz, tofacitinibul, acționează prin blocarea acțiunii enzimelor numite kinaze Janus. Aceste enzime joacă un rol important în procesul inflamator care apare în poliartrita reumatoidă, în artrita psoriazică și în colita ulceroasă. Blocând acțiunea enzimelor, tofacitinibul ajută la atenuarea inflamației și a altor simptome ale acestor boli.

Informații suplimentare despre medicament sunt disponibile pe [site-ul EMA](#)

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea Xeljanz a fost inițiată la 15 mai 2019, la solicitarea Comisiei Europene, în temeiul [articulului 20 din Regulamentul \(CE\) nr. 726/2004](#).

Reevaluarea a fost realizată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), care răspunde de evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman și care a formulat un set de recomandări. Recomandările PRAC au fost ulterior transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), care răspunde de aspectele referitoare la medicamentele de uz

uman și care a adoptat avizul agenției. Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care a emis o [decizie](#) definitivă obligatorie din punct de vedere juridic la 31 ianuarie 2020, aplicabilă în toate statele membre ale UE.