

## **Europejska Agencja Leków potwierdza, że Xeljanz powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepów**

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency - EMA) potwierdziła, że Xeljanz (tofacitinib) może zwiększać ryzyko tworzenia się zakrzepów w płucach i żyłach głębokich u pacjentów obciążonych już takim ryzykiem.

W związku z tym, Agencja zaleciła by Xeljanz stosowany był ostrożnie u wszystkich pacjentów obciążonych ryzykiem zakrzepów. Dodatkowo u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie należy podawać dawki podtrzymującej - 10 mg dwa razy na dobę, z wyjątkiem sytuacji gdy brak alternatywnego leczenia. Ponadto, EMA uznała, że pacjenci starsi, którzy przekroczyli 65 rok życia, ze względu na zwiększone ryzyko zakażeń, mogą stosować lek Xeljanz tylko wówczas gdy nie ma dla nich innej terapii.

Rekomendacje poprzedził przeprowadzony przez Agencję przegląd danych z toczącego się badania (badanie A3921133) z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i obciążonych ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, a także przegląd danych z wcześniejszych badań i konsultacji eksperckich w tym zakresie. Wszystkie połączone dane wykazały, że istnieje zwiększone ryzyko tworzenia się zakrzepów w żyłach głębokich i płucach u pacjentów przyjmujących Xeljanz, szczególnie w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz tych leczonych przez dłuższy czas. Wyniki ujawniły także zwiększone ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem zakażeń u pacjentów, którzy przekroczyli 65 rok życia.

Rekomendacje wydane przez unijny Komitet Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), zostały przyjęte przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee of Medicinal Products for Human Use - CHMP). Zalecenia zastąpią rekomendacje obowiązujące w maju 2019 r., kiedy rozpoczęto przegląd danych. Zmiany wejdą w życie gdy Komisja Europejska wyda decyzję w tej sprawie.

### **Informacje dla pacjentów**

- Xeljanz może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów u pacjentów, którzy już są obciążeni tym ryzykiem.
- Jeżeli pacjent leczony jest lekiem Xeljanz lekarz prowadzący dokona oceny ryzyka tworzenia się zakrzepów i jeżeli będzie taka konieczność zmodyfikuje terapię.
- Pacjent może być obciążony wysokim ryzykiem powstawania zakrzepów w płucach i żyłach głębokich, jeżeli w przeszłości przeszedł zawał mięśnia sercowego, miał niewydolność serca, chorobę nowotworową, wrodzone zaburzenia procesu krzepnięcia lub miał zakrzepy krwi.
- Pacjent może być obciążony takim ryzykiem, jeżeli stosuje złożone hormonalne środki antykoncepcyjne lub zastępczą terapię hormonalną, będzie miał lub niedawno przebył duży zabieg chirurgiczny lub jest unieruchomiony z innych przyczyn.
- Oceniając ryzyko lekarz weźmie pod uwagę wiek pacjenta, czy jest on otyły (indeks masy ciała powyżej 30), choruje na cukrzycę, ma podwyższone ciśnienie tętnicze lub pali tytoń.
- Jeżeli pacjent przekroczył 65 rok życia lub obciążony jest innymi czynnikami ryzyka lekarz może zmienić lek na inny.
- Jeżeli pacjent leczony jest lekiem Xeljanz to nie powinien sam zmieniać jego dawki lub przerywać terapii bez porozumienia z lekarzem.
- Należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną jeżeli u pacjenta wystąpi nagłe skrócenie oddechu lub trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców,

obrzęk nóg lub ramion, ból lub tkliwość lub zaczerwienienie lub zblednięcie nóg lub ramion. To mogą być objawy powstania zakrzepu w płucach lub żyłach.

- Jeżeli pacjent ma jakiegokolwiek wątpliwości odnośnie leku powinien przedyskutować je z lekarzem.

### **Informacje dla osób wykonujących zawody medyczne**

- Z przeglądu danych przeprowadzonych przez EMA wynika, że istnieje - zależny od wielkości dawki - wzrost ryzyka ciężkich incydentów zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zatorowość płucną ( w niektórych przypadkach zakończoną zgonem) i zakrzepicy żył głębokich u pacjentów leczonych tofacitinibem.
- W przeglądzie wzięto pod uwagę dane z badania A 3921133 - toczącego się otwartego badania klinicznego oceniającego bezpieczeństwo stosowania tofacitinibu w dawce 5 mg lub 10 mg podawanego dwa razy na dobę, w porównaniu z lekiem z grupy inhibitorów czynników martwicy nowotworów (TNF) podawanym pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Pacjenci biorący udział w badaniu byli w wieku 50 lat lub starsi i byli obarczeni co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Gdy wstępne wyniki badania stały się dostępne zaprzestano stosowanie u pacjentów tofacitinibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i zmniejszono ją do 5 mg dwa razy na dobę, ze względu na sygnały świadczące o występowaniu zatorowości płucnej i ogólnej śmiertelności. W przeglądzie wzięto także pod uwagę dane z wcześniej prowadzonych badań.
- W przeglądzie danych z badania A 3921133 wykazano, że w porównaniu z leczeniem inhibitorem TNF, podawanie tofacitinibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę podwyższa trzykrotnie ryzyko zatorowości płucnej, a tofacitinibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę blisko sześciokrotnie.
- Zgromadzono ogółem 17 przypadków zatorowości płucnej w odniesieniu do 3 123 pacjento - lat stosowania tofacitinibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i 9 przypadków zatorowości płucnej w doniesieniu do 3317 pacjento - lat stosowania tofacitinibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę w porównaniu do 3 przypadków w odniesieniu do 3319 pacjento - lat stosowania, inhibitora TNF. Dodatkowo zgromadzono 28 przypadków zgonów z wszystkich przyczyn w odniesieniu do 3140 pacjento - lat stosowania tofacitinibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z 9 przypadkami w odniesieniu o 3323 pacjento - lat stosowania inhibitora TNF.
- Biorąc pod uwagę powyższe dane, tofacitinib należy stosować z rozwagą u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo - zatorowych, bez względu a to w jakim wskazaniu i z jakiej dawce stosuje się lek. Dotyczy to pacjentów, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego, mają niewydolność serca, chorobę nowotworową, cierpią na wrodzone zaburzenia krzepnięcia krwi, a także osób przyjmujących złożone środki antykoncepcyjne lub zastępczą terapię hormonalną lub przechodzą duże zabiegi chirurgiczne lub są unieruchomieni z innych przyczyn.
- Inne czynniki ryzyka, które należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji przepisania tofacitinibu to wiek, cukrzyca, otyłość (BMI> 30), palenie tytoniu i nadciśnienie tętnicze.
- Nie zaleca się podawania dawki podtrzymującej tofacitinibu wynoszącej 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, obciążonych ryzykiem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, chyba, że nie jest dostępna alternatywna opcja leczenia.
- Zaleca się by u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów nie przekraczać dawki 5 mg dwa razy na dobę.
- Przed rozpoczęciem terapii tofacitinibem, należy powiedzieć pacjentom o oznakach i objawach świadczących o wystąpieniu zdarzeń zakrzepowo- zatorowych i o konieczności niezwłocznego zwrócenia się z prośbą o pomoc medyczną, gdy takie objawy pojawią się podczas leczenia.
- Z dostępnych danych wynika, że u pacjentów, którzy przekroczyli 65 rok życia, ryzyko wystąpienia ciężkich i zakończonych zgonem zakażeń jest większe, w porównaniu do ryzyka jakim obarczeni są młodszy pacjenci. Z tego powodu podanie tofacitinibu pacjentom tej grupy można rozważać tylko w przypadku braku alternatywnego leczenia.
- Do lekarzy, którzy potencjalnie będą przepisywać tofacitinib wystosowany zostanie komunikat informujący o zaktualizowanych zaleceniach odnoszących się do stosowania leku. Przewodnik dla

lekarzy i pacjentów, karta ostrzegawcza dla pacjentów zostanie uzupełniona o zalecenia jak zmniejszyć ryzyko powstawania zakrzepów.

### **Więcej informacji o leku**

Xeljanz (tofacitinib) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w państwach członkowskich 22 marca 2017 r. do leczenia dorosłych pacjentów z poważnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (choroba powodująca stany zapalne stawów). W roku 2018 stosowanie leku zostało poszerzone o leczenie dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (czerwone łuszczące się plamy z jednoczesnym stanem zapalnym stawów) oraz o pacjentów z poważnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (choroba powodująca stan zapalny i owrzodzenia błony śluzowej jelit).

Substancja czynna produktu leczniczego Xeljanz - tofacitinib działa poprzez hamowanie kinaz janusowych. Enzymy te odgrywają istotną rolę w procesach zapalnych występujących w reumatoidalnym i łuszczycowym zapaleniu stawów oraz wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Poprzez hamowanie tych enzymów, tofacitinb pomaga zmniejszyć proces zapalny i inne oznaki choroby.

Więcej informacji o leku można znaleźć na stronie internetowej EMA.

### **Więcej informacji na temat procedury**

Procedura oceny produktu leczniczego Xeljanz , została rozpoczęta 15 maja 2019 r. na prośbę Komisji Europejskiej, zgodnie z Artykułem 20 Rozporządzenia nr 726/2004.

Przegląd prowadził komitet PRAC, odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków u ludzi, który wydał szereg zaleceń. Rekomendacje komitetu PRAC zostały przesłane do komitetu CHMP, odpowiedzialnego za wszystkie problemy związane z lekami stosowanymi u ludzi, który zatwierdził przekazaną opinię. Opinia CHMP zostanie teraz przesłana do Komisji Europejskiej, która wyda ostateczną decyzję, prawnie wiążącą wszystkie państwa członkowskie.