



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 Novembre 2019
EMA/608520/2019

EMA conferma che Xeljanz deve essere usato con cautela nei pazienti ad alto rischio di sviluppare coaguli di sangue

L'EMA ha concluso che Xeljanz (tofacitinib) può aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde in pazienti già ad alto rischio.

Di conseguenza, l'Agenzia raccomanda che Xeljanz debba essere usato con cautela nei pazienti ad alto rischio di sviluppare coaguli di sangue. Inoltre, il trattamento di mantenimento con dosi di 10 mg due volte al giorno non è raccomandato nei pazienti con colite ulcerosa ad alto rischio di sviluppare coaguli di sangue a meno che manchi la disponibilità di un trattamento alternativo adeguato. Inoltre, l'EMA raccomanda che i pazienti di età superiore ai 65 anni debbano essere trattati con Xeljanz solo quando non sia disponibile un trattamento alternativo.

Queste raccomandazioni seguono la revisione dell'Agenzia di uno studio in corso (studio A3921133) in pazienti con artrite reumatoide con un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, inoltre sono stati valutati dati provenienti da studi precedenti e sono stati consultati esperti nel settore. Tutti questi dati combinati hanno dimostrato che il rischio di sviluppare coaguli di sangue nelle vene profonde e nei polmoni era più alto nei pazienti che assumevano Xeljanz, specialmente con la dose da 10 mg due volte al giorno e in quelli in trattamento per un periodo prolungato. I risultati hanno anche mostrato un ulteriore aumento del rischio di infezioni gravi e fatali nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Le raccomandazioni sono state emanate dal [Comitato dell'EMA per la Sicurezza dei medicinali \(PRAC\)](#) e sono state ora approvate dal Comitato per i medicinali ad uso umano dell'Agenzia (CHMP). Queste raccomandazioni sostituiranno le misure messe in atto all'inizio della revisione a maggio 2019. Le modifiche saranno implementate quando la Commissione Europea pubblicherà la sua decisione.

Informazioni per i pazienti

- Xeljanz può aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue in pazienti che sono già ad alto rischio.
- Se è in trattamento con Xeljanz il suo medico valuterà il suo rischio di sviluppare coaguli di sangue e modificherà il trattamento se necessario.
- Si è ad alto rischio di sviluppare coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde se si ha avuto un attacco di cuore o si soffre di insufficienza cardiaca, o di un disordine ereditario della coagulazione o se si sono manifestati in passato di coaguli di sangue.

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



- Si può essere anche a rischio se si assumono contraccettivi ormonali combinati o una terapia ormonale sostitutiva, se si sta per sottoporre o si è sottoposto di recente ad un intervento chirurgico importante o se si è immobili.
- Per valutare il rischio il suo medico considererà la sua età, se è obeso (indica di massa corporea maggiore di 30), se soffre di diabete, pressione sanguigna elevata, o se fuma.
- Se è ad alto rischio o se ha un'età maggiore di 65 anni, il suo medico potrebbe modificare il trattamento nel caso in cui sia disponibile per lei un trattamento alternativo.
- Se è in trattamento con Xeljanz, non deve modificare la dose o interrompere l'assunzione del medicinale senza averne discusso con il suo medico.
- Richieda immediatamente un consulto medico se sviluppa improvvisa mancanza di respiro o difficoltà nella respirazione, dolore al petto o nella parte superiore della schiena, gonfiore delle gambe o delle braccia. Questi possono essere sintomi di un coagulo di sangue nei polmoni o nelle vene.
- Se ha qualsiasi dubbio riguardo il medicinale, deve discuterne con un operatore sanitario.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Una revisione dell'EMA ha individuato un aumentato rischio, dose dipendente, di grave tromboembolismo venoso (VTE), incluso embolia polmonare (PE) in alcuni casi fatale) e trombosi venosa profonda in pazienti che assumevano tofacitinib.
- La revisione ha esaminato i dati provenienti dallo studio A3921133, uno studio clinico open label in corso che valuta la sicurezza di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto a un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF) in pazienti con artrite reumatoide. I pazienti arruolati nello studio hanno età superiore ai 50 anni e presentano almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale. Dopo che i risultati ad interim sono stati resi disponibili, il trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno è stato interrotto e i pazienti sono stati passati al gruppo trattato con 5 mg due volte al giorno a causa di un segnale di PE e mortalità per tutte le cause. La revisione ha anche considerato dati aggiuntivi provenienti da studi precedenti.
- La revisione dello studio A3921133 ha mostrato che rispetto al trattamento con un inibitore del TNF, tofacitinib 5 mg due volte al giorno ha aumentato il rischio di PE di circa 3 volte mentre tofacitinib 10 mg due volte al giorno ha aumentato il rischio di circa 6 volte.
- In totale ci sono stati 17 casi di PE su 3.123 paziente-anni con la dose di tofacitinib 10 mg due volte al giorno e 9 casi di PE su 3.317 paziente-anni con la dose di tofacitinib 5 mg due volte al giorno rispetto a 3 casi su 3.319 paziente-anni con un inibitore del TNF. Inoltre, ci sono stati 28 decessi per tutte le cause su 3140 paziente-anni nel braccio tofacitinib 10 mg due volte al giorno e 19 decessi per tutte le cause su 3.324 paziente-anni nel braccio tofacitinib 5 mg due volte al giorno rispetto a 9 casi su 3323 paziente-anni nel braccio inibitore del TNF.
- Di conseguenza, tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per VTE, indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio. Ciò include pazienti che hanno avuto un infarto o insufficienza cardiaca, cancro, disordini ereditari della coagulazione del sangue o una storia di coaguli di sangue, nonché pazienti che assumono contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, sono sottoposti a interventi chirurgici importanti o sono immobili
- Altri fattori di rischio da considerare quando si prescrive tofacitinib comprendono l'età, il diabete, l'obesità (BMI > 30), la condizione di fumatore e l'ipertensione.

- L'uso di tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento in pazienti con colite ulcerosa che hanno conosciuto fattori di rischio di VTE non è raccomandato, a meno che non sia disponibile un trattamento alternativo adeguato.
- Per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica, la dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno non deve essere superata.
- I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi della VTE prima di ricevere tofacitinib ed essere avvisati di cercare un immediato aiuto medico se sviluppano questi sintomi durante il trattamento.
- I dati disponibili hanno anche mostrato che il rischio di infezioni gravi e di infezioni fatali è ulteriormente aumentato nei pazienti anziani di età superiore ai 65 anni, rispetto ai pazienti più giovani. Pertanto, tofacitinib deve essere preso in considerazione in questi pazienti solo se non è disponibile un trattamento alternativo adeguato.
- Una lettera verrà inviata a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione del medicinale per informarli delle raccomandazioni terapeutiche aggiornate. La guida per il medico e la scheda di allerta per il paziente verranno aggiornate con consigli per ridurre al minimo il rischio di coaguli di sangue.

Maggiori informazioni sul medicinale

Xeljanz (tofacitinib) è stato autorizzato per la prima volta in EU il 22 marzo 2017 per il trattamento di pazienti adulti con artrite reumatoide da moderata a grave (una malattia che provoca infiammazione delle articolazioni). Nel 2018, il suo uso è stato esteso al trattamento di pazienti adulti con artrite psoriasica (una malattia caratterizzata da chiazze rosse e squamose sulla pelle con infiammazione delle articolazioni) e colite ulcerosa grave (una malattia che provoca infiammazione e ulcere nel rivestimento dell'intestino). Il principio attivo di Xeljanz, tofacitinib, agisce bloccando l'azione di enzimi noti come Janus chinasi. Questi enzimi svolgono un ruolo importante nel processo di infiammazione che si verifica nell'artrite reumatoide, psoriasica e nella colite ulcerosa. Bloccando l'azione degli enzimi, tofacitinib aiuta a ridurre l'infiammazione e altri sintomi di queste malattie.

Maggiori informazioni sul medicinale sono disponibili sul sito web dell'EMA:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/xeljanz.

More about the procedure

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione di Xeljanz è stata avviata il 15 maggio 2019 su richiesta della Commissione Europea, ai sensi [dell'articolo 20 del regolamento \(CE\) n. 726/2004](#).

La revisione è stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni finali del PRAC sono state trasmesse al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell' Agenzia. Il parere del CHMP sarà ora inoltrato alla Commissione Europea, che emetterà una decisione finale legalmente vincolante applicabile in tutti gli Stati Membri dell' UE.