



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 May 2019  
EMA/267216/2019

## Restrizioni nell'uso di Xeljanz mentre l'EMA esamina il rischio di embolia nei polmoni

Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato che i medici non devono più prescrivere Xeljanz (tofacitinib) nel dosaggio di 10 mg due volte al giorno in pazienti che sono ad alto rischio di embolia polmonare. Tale categoria include i pazienti che soffrono di insufficienza cardiaca, cancro, malattie ereditarie della coagulazione del sangue o storia di coaguli di sangue, così come i pazienti che assumono contraccettivi ormonali combinati, terapia ormonale sostitutiva o sono sottoposti a un intervento chirurgico maggiore.

Inoltre i medici devono considerare altri fattori che possono aumentare il rischio di coaguli di sangue nei polmoni, compresi l'età, l'obesità, il fumo o l'immobilità.

Xeljanz è attualmente autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica e della colite ulcerosa grave.

La raccomandazione del PRAC è conseguente ai risultati di uno studio in corso (studio A3921133) condotto in pazienti con artrite reumatoide. Tale studio ha mostrato un aumentato rischio di coaguli di sangue nei polmoni e di morte quando è stata utilizzata la dose di 10 mg per due volte al giorno, che è il doppio del dosaggio raccomandato per l'artrite reumatoide.

La nuova raccomandazione chiarisce che, poiché 10 mg è l'unica dose iniziale raccomandata per la colite ulcerosa, i pazienti con questa condizione che sono ad alto rischio di coaguli di sangue non devono iniziare la terapia con Xeljanz. I pazienti ad alto rischio che attualmente assumono questo dosaggio per qualsiasi condizione devono passare a trattamenti alternativi.

I pazienti non devono interrompere o modificare il dosaggio di Xeljanz senza parlarne al proprio medico. I pazienti devono consultare immediatamente un medico se manifestano sintomi come difficoltà respiratorie, dolore al petto o alla parte superiore della schiena e tosse con sangue, che potrebbe indicare la presenza di un coagulo di sangue nei polmoni.

Le nuove raccomandazioni sono temporanee e seguono la [precedente raccomandazione](#) del PRAC di non superare la dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno nel trattamento dell'artrite reumatoide. Il PRAC effettuerà ora una revisione di tutte le evidenze disponibili e una volta completata la revisione verranno fornite indicazioni aggiornate ai pazienti e agli operatori sanitari.

### Informazioni per i pazienti

- Uno studio in corso in pazienti con artrite reumatoide ha mostrato che quando Xeljanz veniva somministrato a una dose di 10 mg due volte al giorno vi era un aumento del rischio di pericolosi coaguli di sangue nei polmoni e di morte.

**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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



- Questa dose è superiore alla dose approvata di 5 mg due volte al giorno per l'artrite reumatoide. Tuttavia, questa dose viene utilizzata per il trattamento iniziale di pazienti con colite ulcerosa (fino a 16 settimane) e può essere utilizzata anche in alcuni pazienti quando si continua il trattamento.
- Mentre è in corso una revisione approfondita di Xeljanz, se è in trattamento con Xeljanz 10 mg due volte al giorno ed è ad alto rischio di coaguli di sangue nei polmoni, il suo medico può decidere di passare a un trattamento alternativo.
- Potrebbe essere ad alto rischio di coaguli di sangue nei polmoni se:
  - ha un'insufficienza cardiaca (quando il cuore non funziona come dovrebbe)
  - ha ereditato disturbi della coagulazione del sangue
  - ha avuto coaguli di sangue nelle vene
  - sta assumendo contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva
  - ha il cancro
  - avrà o ha avuto recentemente un intervento chirurgico maggiore.
- Il medico quando valuterà il rischio di coaguli di sangue terrà conto anche della sua età, se è obeso (il suo indice di massa corporea è superiore a 30), fuma o è immobilizzato.
- Se è in trattamento con Xeljanz, non deve modificare la dose o interrompere l'assunzione del medicinale senza discuterne con il medico.
- È necessario rivolgersi immediatamente al medico se si verificano i seguenti sintomi che possono essere segni di un coagulo di sangue nei polmoni: difficoltà di respirazione, dolore al torace o dolore nella parte superiore della schiena, tosse con sangue, sudorazione eccessiva e pelle bluastra.
- In caso di dubbi sul medicinale, è necessario discuterne con un operatore sanitario.

#### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- Un aumento del rischio di embolia polmonare e di mortalità generale è stato osservato in uno studio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno nell'artrite reumatoide.
- Questi risultati provengono dallo studio A3921133, uno studio clinico in aperto 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 nello studio hanno 50 anni o più con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.
- I risultati preliminari dello studio hanno mostrato che ci sono stati 19 casi di embolia polmonare su 3.883 pazienti-anno nel braccio dello studio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto a 3 casi su 3.982 nel braccio dell'inibitore del TNF. Inoltre, ci sono stati 45 decessi per tutte le cause su 3.897 pazienti-anno nel braccio 10 mg due volte al giorno rispetto a 25 casi su 3.982 pazienti-anno nel gruppo inibitore del TNF.
- Mentre è in corso una revisione approfondita di questi rischi, i medici non devono prescrivere la dose da 10 mg due volte al giorno ai pazienti:
  - con insufficienza cardiaca

- con disturbi ereditari della coagulazione
  - che hanno avuto tromboembolia venosa, trombosi venosa profonda o embolia polmonare
  - che usano contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva
  - con cancro
  - che devono subire un intervento chirurgico maggiore.
- Inoltre, altri fattori di rischio da considerare quando si prescrive tofacitinib 10 mg due volte al giorno includono età, obesità (BMI > 30), fumo e immobilizzazione.
  - I pazienti che sono già trattati con la dose da 10 mg due volte al giorno e che sono ad alto rischio di embolia polmonare devono passare a trattamenti alternativi.
  - Mentre continua l'ulteriore valutazione dei risultati dello studio, i prescrittori devono continuare ad attenersi alla dose autorizzata di 5 mg due volte al giorno per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica.
  - I pazienti che assumono tofacitinib, indipendentemente dall'indicazione, devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'embolia polmonare e devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico se dovessero riscontrarli.
  - Una nota informativa verrà inviata a tutti gli operatori sanitari che si prevede possano prescrivere il medicinale per informarli delle raccomandazioni sul trattamento temporaneo.

### **Maggiori informazioni sul medicinale**

Xeljanz (tofacitinib) è stato autorizzato per la prima volta nell'UE il 22 marzo 2017 per il trattamento di adulti con artrite reumatoide (una malattia che provoca l'infiammazione delle articolazioni) da moderata a grave. Nel 2018, il suo uso è stato esteso per trattare gli adulti con artrite psoriasica (macchie rosse e squamose sulla pelle con infiammazione delle articolazioni) e grave colite ulcerosa (una malattia che causa infiammazione e ulcere nel rivestimento dell'intestino).

Il principio attivo di Xeljanz, il tofacitinib, agisce bloccando l'azione degli enzimi noti come Janus chinasi. Questi enzimi svolgono un ruolo importante nel processo di infiammazione che si verifica nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica e colite ulcerosa. Bloccando l'azione degli enzimi, il tofacitinib aiuta a ridurre l'infiammazione e altri sintomi di queste malattie.

Ulteriori informazioni sulla medicina sono disponibili sul sito web dell'EMA: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/xeljanz](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/xeljanz).

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

La revisione di Xeljanz è stata avviata su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'[articolo 20 del regolamento \(CE\) n. 726/2004](#). Segue una [precedente revisione](#) di Xeljanz, che era stata eseguita nel contesto di un segnale di sicurezza.

Il riesame è condotto 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 formulerà una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC saranno quindi trasmesse al comitato per i

medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che adotterà un parere. La fase finale della procedura di revisione è l'adozione da parte della Commissione europea di una decisione giuridicamente vincolante per tutti gli Stati membri dell'UE.