

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L' AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA)
E
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

28 Maggio 2019

XELJANZ▼ (tofacitinib): Restrizione sull'uso del dosaggio da 10 mg due volte al giorno nei pazienti ad alto rischio di embolia polmonare

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Pfizer Europe in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarLa di quanto segue:

L'EMA sta effettuando una revisione del rapporto beneficio/rischio di Xeljanz (tofacitinib) in tutte le indicazioni autorizzate, a seguito dei risultati dello studio clinico A3921133 attualmente in corso che ha mostrato un aumento del rischio di embolia polmonare con tofacitinib alla dose di 10 mg due volte al giorno. Sono state concordate le seguenti misure fino al completamento di questa revisione.

Riassunto

- **Tofacitinib 10 mg due volte al giorno è controindicato nei pazienti affetti da una o più delle seguenti condizioni:**
 - **Uso di contraccettivi orali combinati o terapia ormonale sostitutiva**
 - **Scompenso cardiaco**
 - **Tromboembolia venosa progressiva, sia trombosi venosa profonda sia embolia polmonare**
 - **Disturbo ereditario della coagulazione**
 - **Neoplasia**
 - **Pazienti sottoposti a un intervento chirurgico maggiore.**

- **I fattori di rischio aggiuntivi che devono essere tenuti in considerazione per determinare il rischio che il paziente sviluppi embolia polmonare sono: età, obesità, status di fumatore e immobilizzazione.**

- **I pazienti che sono correntemente trattati con la dose da 10 mg due volte al giorno e che sono ad alto rischio di embolia polmonare devono essere spostati su trattamenti alternativi.**

- **I pazienti in trattamento con tofacitinib, a prescindere dall'indicazione, devono essere monitorati per l'individuazione di segni e sintomi di embolia polmonare, e bisogna consigliare loro di consultare immediatamente un medico nel caso si manifestino.**

Razionale per le informazioni di sicurezza

Tofacitinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con artrite reumatoide da moderata a severa o con artrite psoriasica attiva, alla dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno. Tofacitinib è anche approvato come trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa, alla dose raccomandata di 10 mg due volte al giorno per la terapia di induzione per 8 settimane e successivamente alla dose di 5 mg due volte al giorno per la terapia di mantenimento. Per determinati pazienti, si può utilizzare il dosaggio da 10 mg due volte al giorno per il mantenimento. Si prega di consultare il paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per le informazioni complete sulla posologia.

Lo studio A3921133 è uno studio clinico in aperto per valutare la sicurezza di tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto ad un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNFi) in pazienti con artrite reumatoide. Lo studio è stato richiesto dalle agenzie regolatorie e disegnato per valutare il rischio di eventi cardiovascolari con tofacitinib in pazienti di 50 anni di età o più che hanno almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, p.es. fumatore, pressione arteriosa elevata, livelli di colesterolo elevati, diabete mellito, storia di infarto, storia familiare di coronaropatia, artrite reumatoide extra-articolare. Anche la neoplasia è uno degli endpoint primari. Tutti i pazienti sono entrati nello studio con dosi stabili di metotressato di base.

In base all'analisi preliminare dei dati dello studio A3921133, l'incidenza generale di embolia polmonare per persona-anno nel braccio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno è risultata oltre 6 volte più elevata del braccio di controllo con un TNFi ed circa 3 volte più elevata di quanto osservato in altri studi del programma clinico con tofacitinib. Inoltre, la mortalità per tutte le cause nel braccio con 10 mg due volte al giorno è stata più alta di quella dei gruppi con tofacitinib 5 mg due volte al giorno e con TNFi.

I risultati preliminari dello studio hanno mostrato che ci sono stati 19 casi di embolia polmonare su 3.884 pazienti-anno nel braccio di studio con tofacitinib 10 mg due volte al giorno rispetto a 3 casi su 3.982 pazienti-anno nel braccio con un TNFi. Inoltre, ci sono state 45 morti per tutte le cause su 3.884 pazienti-anno nel braccio con 10 mg due volte al giorno rispetto a 25 casi su 3.982 pazienti-anno nei gruppi con TNFi.

Come indicato dal comitato esterno di monitoraggio dei dati di sicurezza e approvato dalle agenzie regolatorie, il Titolare AIC ha modificato lo studio A3921133 in modo tale che per i pazienti in trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno, la dose fosse ridotta a tofacitinib 5 mg due volte al giorno per il resto della durata dello studio.

Una ulteriore valutazione dei dati dello studio A3921133 e del loro potenziale impatto sulle informazioni del prodotto di tutte le indicazioni attualmente approvate è attualmente in corso nell'ambito di una formale procedura all'EMA.

Ai prescrittori si ricorda che devono attenersi alle dosi autorizzate di 5 mg due volte al giorno per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica attiva. I pazienti che ricevono tofacitinib, a prescindere dall'indicazione, devono essere monitorati per l'individuazione di segni e sintomi di embolia polmonare, e bisogna consigliare loro di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si manifestino.

Invito alla segnalazione di reazioni avverse

Si ricorda agli Operatori Sanitari di continuare a segnalare le reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di Xeljanz▼ in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

Contatto dell'azienda

Per ogni chiarimento, si prega di contattare il servizio di Pfizer Medical Information all'indirizzo: <https://Medical.Information@pfizer.com>

Allegati

Per ulteriori informazioni, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sul sito EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_it.pdf

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.