



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 gennaio 2020  
EMA/92517/2020

## L'EMA conferma che Xeljanz deve essere usato con cautela nei pazienti ad alto rischio di coaguli di sangue.

Il 14 novembre l'EMA ha concluso che Xeljanz (tofacitinib) potrebbe aumentare il rischio di coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde in pazienti già a rischio elevato.

Di conseguenza, l'Agenzia ha raccomandato che Xeljanz sia usato con cautela in tutti i pazienti ad alto rischio di coaguli di sangue. Inoltre, le dosi di mantenimento di 10 mg due volte al giorno non dovrebbero essere somministrate a pazienti con colite ulcerosa ad alto rischio di coaguli di sangue, salvo i casi in cui non esista un adeguato trattamento alternativo. L'EMA ha altresì raccomandato che, a causa di un aumento del rischio di infezioni, i pazienti di oltre 65 anni di età dovrebbero essere trattati con Xeljanz solo in assenza di un trattamento alternativo.

Tali raccomandazioni fanno seguito al riesame da parte dell'Agenzia di uno studio che era in corso (studio A3921133) su pazienti affetti da artrite reumatoide e con un maggior rischio di malattia cardiovascolare, oltre al riesame di dati da studi e consultazioni precedenti con esperti del settore. Tutti i dati combinati hanno mostrato che il rischio di coaguli di sangue nelle vene profonde e nei polmoni era più elevato nei pazienti che assumevano Xeljanz, in particolare alla dose di 10 mg due volte al giorno, e in quelli trattati per un periodo prolungato. I risultati hanno inoltre mostrato un ulteriore aumento del rischio di infezioni gravi e fatali nei pazienti di oltre 65 anni di età.

Le raccomandazioni formulate dal [comitato per la sicurezza \(PRAC\) dell'EMA](#) sono state approvate dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) della stessa Agenzia. Esse sostituiscono le misure temporanee messe in atto all'inizio del riesame a maggio 2019. La Commissione europea ha emesso la decisione di approvazione di tali modifiche il 31 gennaio 2020.

### Informazioni per i pazienti

- Xeljanz potrebbe aumentare il rischio di coaguli di sangue in pazienti già ad alto rischio.
- Se un paziente è trattato con Xeljanz, il medico prenderà in esame il rischio di insorgenza di coaguli di sangue e modificherà il trattamento, se necessario.
- I pazienti precedentemente colpiti da attacco cardiaco o affetti da insufficienza cardiaca, cancro, disordine della coagulazione ereditario o anamnesi di coaguli di sangue potrebbero essere ad alto rischio di coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde.

---

**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



- Potrebbero essere a rischio anche i pazienti che assumono contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva o che saranno o sono stati sottoposti di recente a un intervento chirurgico maggiore o sono immobilizzati.
- Per valutare il rischio specifico per un paziente, il medico ne prenderà in considerazione l'età, l'eventuale obesità (indice di massa corporea superiore a 30), presenza di diabete, alta pressione arteriosa o consumo di tabacco.
- Se il paziente è ad alto rischio o ha più di 65 anni, il medico potrebbe modificare il trattamento qualora ne sia disponibile uno alternativo.
- I pazienti trattati con Xeljanz non dovrebbero modificare la dose o interrompere l'assunzione del medicinale senza discuterne con il proprio medico.
- Rivolgersi immediatamente a un medico se insorgono improvvisamente respiro affannoso o difficoltà di respirazione, dolore toracico o dolore dorsale alto, gonfiore della gamba o del braccio, dolorabilità o dolore alla gamba, arrossamento o colorazione anormale nella gamba o nel braccio. L'insorgenza dei suddetti sintomi potrebbe indicare la presenza di un coagulo di sangue nei polmoni o nelle vene.
- In caso di preoccupazioni riguardanti il medicinale, discuterne con un operatore sanitario.

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

- Un riesame dell'EMA ha rilevato un aumento del rischio dose-dipendente di tromboembolia venosa (VTE) grave, inclusa embolia polmonare (PE) con esito fatale in alcuni casi, e trombosi venosa profonda in pazienti che assumevano tofacitinib.
- Il riesame ha preso in considerazione i dati dello studio A3921133, una sperimentazione clinica in aperto che era in corso al fine di valutare la sicurezza delle dosi di 5 mg e 10 mg di tofacitinib due volte al giorno rispetto a un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF) in pazienti affetti da artrite reumatoide. I pazienti dello studio avevano un'età pari o superiore a 50 anni e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Una volta disponibili i risultati provvisori, il trattamento con 10 mg di tofacitinib due volte al giorno è stato interrotto e i pazienti fatti passare alla dose di 5 mg due volte al giorno a causa di un segnale di PE e mortalità per tutte le cause. Il riesame ha inoltre preso in considerazione dati supplementari derivanti da studi precedenti.
- Il riesame dello studio A3921133 ha mostrato che, rispetto al trattamento con un inibitore del TNF, la dose di 5 mg di tofacitinib due volte al giorno ha aumentato il rischio di PE di circa 3 volte, mentre per la dose di 10 mg di tofacitinib due volte al giorno il rischio è aumentato di circa 6 volte.
- In totale sono stati registrati 17 casi di PE su 3 123 anni-paziente con la dose di 10 mg di tofacitinib due volte al giorno e 9 casi di PE su 3 317 anni-paziente con la dose di 5 mg di tofacitinib due volte al giorno, rispetto ai 3 casi su 3 319 anni-paziente con un inibitore del TNF. Inoltre, sono stati registrati 28 decessi da tutte le cause su 3 140 anni-paziente nel braccio tofacitinib 10 mg due volte al giorno e 19 decessi da tutte le cause su 3 324 anni-paziente nel braccio tofacitinib 5 mg due volte al giorno rispetto ai 9 casi su 3 323 anni-paziente nel braccio inibitore del TNF.
- Di conseguenza, tofacitinib dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per la VTE, indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio. Ciò vale anche per i pazienti precedentemente colpiti da attacco cardiaco o affetti da insufficienza cardiaca, cancro, disordini della coagulazione ereditari o anamnesi di coaguli di sangue, così come per i pazienti che

assumono contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, sono sottoposti a intervento chirurgico maggiore o sono immobilizzati.

- Altri fattori di rischio di cui tener conto in caso di prescrizione di tofacitinib sono l'età, il diabete, l'obesità (indice di massa corporea >30), il tabagismo e l'ipertensione.
- L'uso di tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento in pazienti con colite ulcerosa e fattori di rischio VTE noti non è consigliato, salvo i casi in cui non sia disponibile un adeguato trattamento alternativo.
- Per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica non dovrebbe essere superata la dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno.
- Prima di assumere tofacitinib, i pazienti dovrebbero essere informati sui segni e sintomi della VTE e sollecitati a rivolgersi tempestivamente a un medico qualora tali sintomi insorgano nel corso del trattamento.
- I dati disponibili hanno mostrato inoltre che il rischio di infezioni gravi e fatali aumentava ulteriormente nei pazienti anziani di età superiore a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani. Pertanto, la somministrazione di tofacitinib a questi pazienti dovrebbe essere presa in considerazione solo in assenza di un adeguato trattamento alternativo.
- È stata inviata una lettera a tutti gli operatori sanitari che si prevede possano prescrivere il medicinale per informarli in merito all'aggiornamento delle raccomandazioni di trattamento. La guida per il medico e la scheda di allerta per il paziente saranno aggiornate con indicazioni mirate a ridurre al minimo il rischio di coaguli di sangue.

---

### **Maggiori informazioni sui medicinali**

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

Ulteriori informazioni sul medicinale sono disponibili sul [sito web dell'EMA](#).

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

Il riesame di Xeljanz è stato avviato il 15 maggio 2019 su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'[articolo 20 del regolamento \(CE\) n. 726/2004](#).

Il riesame è stato effettuato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato inoltrato alla Commissione europea, che il 31 gennaio 2020 ha emesso una [decisione](#) definitiva giuridicamente vincolante, applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.