



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 de março de 2023  
EMA/142279/2023

## A EMA confirma medidas para minimizar o risco de efeitos secundários graves com inibidores das Janus cinases para doenças inflamatórias crónicas

Em 23 de janeiro de 2023, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA aprovou as medidas recomendadas pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) para minimizar o risco de efeitos secundários graves associados aos inibidores das Janus cinases (JAK) utilizados no tratamento de várias doenças inflamatórias crónicas. Estes efeitos secundários incluem doenças cardiovasculares, coágulos sanguíneos, cancro e infeções graves.

Estes medicamentos só devem ser utilizados nos seguintes doentes se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas: doentes com idade igual ou superior a 65 anos, doentes com risco aumentado de problemas cardiovasculares graves (tais como ataque cardíaco ou AVC), doentes fumadores ou que o tenham sido durante muito tempo e doentes com risco aumentado de cancro.

Os inibidores das JAK devem ser utilizados com precaução em doentes com fatores de risco de coágulos sanguíneos nos pulmões e nas veias profundas (tromboembolismo venoso, TEV), para além dos indicados acima. Além disso, as doses devem ser reduzidas em grupos de doentes em risco de TEV, cancro ou problemas cardiovasculares graves, sempre que possível.

As recomendações surgem na sequência de uma revisão dos dados disponíveis, incluindo os resultados finais de um ensaio clínico<sup>1</sup> do inibidor das JAK Xeljanz (tofacitinib) e as conclusões preliminares de um estudo observacional que incluiu Olumiant. A revisão incluiu igualmente o parecer de um grupo de peritos de reumatologistas, dermatologistas, gastroenterologistas e representantes dos doentes.

A revisão confirmou que Xeljanz aumenta o risco de problemas cardiovasculares graves, cancro, TEV, infeções graves e morte por qualquer causa, em comparação com medicamentos pertencentes à classe dos inibidores do TNF-alfa. A EMA concluiu agora que estes achados de segurança se aplicam a todas as utilizações aprovadas de inibidores de JAK em doenças inflamatórias crónicas (artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil, espondiloartrite axial, colite ulcerosa, dermatite atópica e alopecia areata).

A informação do medicamento para inibidores das JAK utilizados no tratamento de doenças inflamatórias crónicas será atualizada com as novas recomendações e avisos. Além disso, o material didático destinado aos doentes e aos profissionais de saúde será revisto em conformidade.

---

<sup>1</sup> Ytterberg SR, et al. Risco cardiovascular e oncológico com o tofacitinib na artrite reumatoide. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



## Informações para os doentes

- Verificou-se que os inibidores das Janus cinases (JAK) utilizados no tratamento de doenças inflamatórias crónicas aumentam o risco de problemas cardiovasculares graves (tais como ataque cardíaco ou AVC), cancro, coágulos sanguíneos nos pulmões e nas veias profundas, infeções graves e morte, em comparação com os inibidores do TNF-alfa.
- Estes inibidores das JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq e Jyseleca) são utilizados no tratamento de uma ou mais das seguintes doenças inflamatórias crónicas: artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil, espondiloartrite axial, colite ulcerosa, dermatite atópica e alopecia areata.
- Se tem 65 ou mais anos de idade, tem um risco aumentado de problemas cardiovasculares graves ou cancro, ou se é fumador ou foi durante muito tempo, só lhe devem ser receitados estes medicamentos se não existirem alternativas de tratamento adequadas para si.
- Se tiver determinados fatores de risco, o seu médico pode reduzir a dose do inibidor das JAK ou mudar de tratamento dependendo da sua doença inflamatória e do inibidor das JAK que esteja a tomar para a tratar.
- Se, em qualquer fase do tratamento, sentir dor ou aperto no peito (que pode alastrar para os braços, maxilar, pescoço e costas), falta de ar, suores frios, sensação de atordoamento, tonturas súbitas, fraqueza nos braços e pernas ou fala arrastada, contacte imediatamente o seu médico.
- Examine periodicamente a sua pele e informe o médico se detetar novas lesões na pele.
- Caso tenha alguma questão sobre o tratamento, fale com o seu médico.

## Informações para os profissionais de saúde

- Uma revisão da EMA concluiu que, em comparação com os inibidores de TNF-alfa, os inibidores das Janus cinases (JAK) utilizados no tratamento de doenças inflamatórias crónicas (artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil, espondiloartrite axial, colite ulcerativa, dermatite atópica e alopecia areata) estão associados a um risco mais elevado de acontecimentos cardiovasculares adversos importantes (MACE), tromboembolismo venoso, colite ulcerosa, dermatite atópica e mortalidade por todas as causas.
- A revisão incluiu os resultados finais de um ensaio clínico sem ocultação (estudo de vigilância ORAL)<sup>2</sup> do inibidor das JAK Xeljanz (tofacitinib) em doentes com artrite reumatoide e fatores de risco cardiovascular que constataram um risco mais elevado destes acontecimentos com Xeljanz do que com inibidores do TNF-alfa.
- Os resultados preliminares de um estudo observacional (B023) envolvendo outro inibidor das JAK, Olumiant (baricitinib), sugerem também um risco aumentado de MACE e TEV em doentes com artrite reumatoide tratados com Olumiant em comparação com os tratados com inibidores do TNF-alfa.
- A EMA concluiu que os riscos identificados se aplicam a todos os inibidores de JAK aprovados para o tratamento de doenças inflamatórias crónicas.

---

<sup>2</sup> Ytterberg SR, et al. Risco cardiovascular e oncológico com o tofacitinib na artrite reumatoide. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- Estes medicamentos (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq e Jyseleca) só devem ser utilizados nos seguintes doentes se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas: indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, fumadores atuais ou antigos de longa duração, doentes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular, ou que apresentem outros fatores de risco de malignidade. Recomenda-se também a utilização cuidadosa em doentes com fatores de risco conhecidos de TEV, para além dos indicados acima.
- Se forem necessários inibidores das JAK em doentes com estes fatores de risco, pode ser recomendada uma dose mais baixa, dependendo do medicamento, da indicação e do fator de risco específico.
- Os profissionais de saúde devem discutir com os seus doentes os riscos associados aos inibidores de JAK.
- Recomenda-se que os profissionais de saúde realizem exames periódicos da pele dos doentes para detetar o cancro da pele, particularmente em doentes em risco de cancro da pele.
- Será enviada uma carta a todos os profissionais de saúde que se espera venham a prescrever estes medicamentos para os informar do resultado da revisão. Serão incluídas recomendações de tratamento exaustivas no Resumo das Características do Medicamento atualizado e no material informativo para os respetivos produtos.

---

### **Informações adicionais sobre os medicamentos**

Os inibidores das Janus cinases sujeitos a esta revisão são Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) e Xeljanz (tofacitinib). Estes medicamentos são utilizados no tratamento de várias doenças inflamatórias crónicas (artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil, espondiloartrite axial, colite ulcerosa, dermatite atópica e alopecia areata). As substâncias ativas nestes medicamentos funcionam bloqueando a ação das enzimas conhecidas como Janus cinases. Estas enzimas desempenham um papel importante no processo de inflamação que ocorre nestas doenças. Ao bloquear a ação das enzimas, os medicamentos ajudam a reduzir a inflamação e outros sintomas destas doenças.

Alguns inibidores das AK (Jakavi e Inrebic) são utilizados no tratamento de doenças mieloproliferativas; a revisão não incluiu estes medicamentos. A revisão também não abrangeu a utilização de Olumiant no tratamento de curta duração da COVID-19, que estava a ser [avaliada](#) pela EMA na altura.

### **Informações adicionais acerca do procedimento**

A revisão dos inibidores das JAK no tratamento de doenças inflamatórias foi iniciada a pedido da Comissão Europeia (CE), nos termos do [artigo 20.º do Regulamento \(CE\) n.º 726/2004](#).

A revisão foi efetuada pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações em 27 de outubro de 2022. As recomendações do PRAC foram enviadas para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer da Agência. Na sequência de uma nova revisão da sua recomendação de outubro de 2022, o PRAC emitiu uma atualização em 12 de janeiro de 2023 para continuar a alinhar as recomendações de dosagem para os

medicamentos abrangidos pelo procedimento. As recomendações revistas do PRAC foram enviadas para o CHMP, o qual adotou o parecer da Agência. O parecer do CHMP foi transmitido à Comissão Europeia, que emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa aplicável em todos os Estados-Membros da UE em 10 de março de 2023.