



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 de janeiro de 2020
EMA/92517/2020

A EMA confirma que o Xeljanz deve ser utilizado com precaução em doentes com elevado risco de coágulos sanguíneos

Em 14 de novembro, a EMA concluiu que o Xeljanz (tofacitinib) poderia aumentar o risco de coágulos sanguíneos nos pulmões e nas veias profundas em doentes que já apresentam um elevado risco.

Consequentemente, a Agência recomendou que o Xeljanz fosse utilizado com precaução em todos os doentes com elevado risco de desenvolver coágulos sanguíneos. Além disso, as doses de manutenção de 10 mg duas vezes por dia não devem ser utilizadas em doentes com colite ulcerosa que apresentem um elevado risco de desenvolver coágulos sanguíneos, a menos que não haja nenhum tratamento alternativo adequado. Ademais, a EMA recomendou que, devido ao risco acrescido de infeções, os doentes com mais de 65 anos de idade só devem ser tratados com Xeljanz se não existir nenhum tratamento alternativo.

Estas recomendações seguem a revisão, por parte da Agência, de um estudo que estava a decorrer (estudo A3921133) em doentes com artrite reumatoide e um risco acrescido de doença cardiovascular, além de dados de estudos anteriores e após consulta a especialistas da área. Todos os dados combinados revelaram que o risco de desenvolver coágulos sanguíneos nas veias profundas e nos pulmões era mais elevado nos doentes tratados com Xeljanz, em particular na dose de 10 mg duas vezes por dia, e nos doentes em tratamento por um período prolongado. Os resultados também revelaram um risco acrescido de infeções graves e fatais em doentes com mais de 65 anos de idade.

As recomendações emitidas pelo [comité de segurança \(PRAC\) da EMA](#) foram aprovadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência. Estas substituem as medidas temporárias adotadas no início da revisão em maio de 2019. A Comissão Europeia emitiu a sua decisão que aprova estas alterações em 31 de janeiro de 2020.

Informações para os doentes

- Xeljanz pode aumentar o risco de coágulos sanguíneos em doentes que já apresentam um elevado risco.
- Se estiver a ser tratado com Xeljanz, o médico analisará o seu risco de desenvolver coágulos sanguíneos e modificará o seu tratamento, se necessário.

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



- Poderá ter um elevado risco de desenvolver coágulos sanguíneos nos pulmões e nas veias profundas se tiver sofrido um ataque cardíaco ou tiver insuficiência cardíaca, cancro, problemas hereditários de coagulação sanguínea ou antecedentes de coágulos sanguíneos.
- Também poderá estar em risco se estiver a tomar contraceptivos hormonais combinados ou a receber terapia hormonal de substituição, se foi recentemente submetido ou vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica importante ou se estiver imobilizado.
- Para avaliar o risco, o médico também terá em consideração a sua idade, se é obeso (o seu índice de massa corporal é superior a 30), se tem diabetes, tensão arterial alta ou se fuma.
- Se apresentar um risco elevado ou tiver mais de 65 anos de idade, o médico poderá alterar o seu tratamento se houver um tratamento alternativo para si.
- Se estiver a ser tratado com Xeljanz, não deve alterar a dose nem parar de tomar o medicamento sem discutir a situação com o seu médico.
- Peça assistência médica imediata se desenvolver falta de ar súbita ou dificuldade em respirar, dor no peito ou dor na parte superior das costas, inchaço da perna ou do braço, dor ou sensibilidade nas pernas ou vermelhidão ou descoloração na perna ou no braço. Estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo nos pulmões ou nas veias.
- Se tiver alguma dúvida sobre o seu medicamento, discuta-a com um profissional de saúde.

Informações para os profissionais de saúde

- Uma revisão da EMA detetou um risco acrescido dependente da dose de tromboembolismo venoso grave (TEV), incluindo embolia pulmonar (EP) (com alguns casos fatais) e trombose venosa profunda, em doentes tratados com tofacitinib.
- A revisão considerou os dados do estudo A3921133, um ensaio clínico aberto, que estava em curso para avaliar a segurança de tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, em comparação com um inibidor do fator de necrose tumoral (TNF) em doentes com artrite reumatoide. Os doentes do estudo tinham 50 anos de idade ou mais, e pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional. Após a disponibilização dos resultados provisórios, o tratamento com tofacitinib 10 mg duas vezes por dia foi interrompido e os doentes passaram a receber 5 mg duas vezes por dia devido a um sinal de EP e de mortalidade por todas as causas. A revisão também levou em consideração dados adicionais de estudos anteriores.
- A revisão do estudo A3921133 mostrou que, em comparação com o tratamento com um inibidor de TNF, o tofacitinib 5 mg duas vezes por dia aumentava o risco de EP cerca de 3 vezes, enquanto o tofacitinib 10 mg duas vezes por dia aumentava o risco cerca de 6 vezes.
- No total, foram registados 17 casos de EP em 3123 doentes-anos com a dose de tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e 9 casos de EP em 3317 doentes-anos com a dose de tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, em comparação com 3 casos em 3319 doentes-anos com um inibidor do TNF. Além disso, foram registadas 28 mortes por todas as causas em 3140 doentes-anos no braço de tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e 19 mortes por todas as causas em 3324 doentes-anos no braço de tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, em comparação com 9 casos em 3323 doentes-anos no braço do inibidor do TNF.
- Consequentemente, o tofacitinib deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco conhecidos para TEV, independentemente da indicação e da dosagem. Isto inclui doentes que sofreram um ataque cardíaco ou têm insuficiência cardíaca, cancro, problemas hereditários de coagulação sanguínea ou antecedentes de coágulos sanguíneos, bem como doentes que tomam

contracetivos hormonais combinados ou terapia hormonal de substituição, doentes com uma intervenção cirúrgica importante em curso ou que estejam imobilizados.

- Outros fatores de risco a serem considerados na prescrição de tofacitinib incluem a idade, a diabetes, a obesidade (IMC > 30), o tabagismo e a hipertensão.
- A utilização de tofacitinib 10 mg duas vezes por dia para tratamento de manutenção em doentes com colite ulcerosa que apresentam fatores de risco conhecidos para TEV não é recomendada, a menos que não exista tratamento alternativo disponível.
- No tratamento da artrite reumatoide e da artrite psoriática, a dose recomendada de 5 mg duas vezes por dia não deve ser excedida.
- Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de TEV antes de receberem tofacitinib e devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata se desenvolverem estes sintomas durante o tratamento.
- Os dados disponíveis também revelaram que o risco de infeções graves e infeções fatais estava aumentado em doentes idosos acima dos 65 anos, em comparação com doentes mais jovens. Por conseguinte, o tofacitinib só deve ser considerado nestes doentes se nenhum tratamento alternativo adequado estiver disponível.
- Foi enviada uma carta a todos os profissionais de saúde que podem vir a prescrever o medicamento para os informar sobre as recomendações de tratamento atualizadas. O guia do médico e o cartão de alerta do doente serão atualizados com conselhos para minimizar o risco de coágulos sanguíneos.

Informações adicionais sobre o medicamento

O Xeljanz (tofacitinib) foi autorizado pela primeira vez na UE em 22 de março de 2017 para tratar adultos com artrite reumatoide moderada a grave (uma doença que causa a inflamação das articulações). Em 2018, a sua utilização foi alargada para tratar adultos com artrite psoriática (manchas vermelhas e escamosas na pele com inflamação das articulações) e colite ulcerosa grave (uma doença que causa inflamação e úlceras no revestimento do intestino). A substância ativa de Xeljanz, o tofacitinib, atua através do bloqueio da ação de enzimas conhecidas como Janus cinases. Estas enzimas desempenham um papel importante no processo de inflamação que ocorre na artrite reumatoide e psoriática, bem como na colite ulcerosa. Ao bloquear a ação das enzimas, o tofacitinib ajuda a reduzir a inflamação e outros sintomas destas doenças.

Estão disponíveis mais informações sobre o medicamento no [sítio Internet da EMA](#).

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão do Xeljanz foi iniciada em 15 de maio de 2019, na sequência de um pedido da Comissão Europeia, nos termos do [artigo 20.º do Regulamento \(CE\) n.º 726/2004](#).

A revisão foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. As recomendações do PRAC foram então 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. O parecer do CHMP foi transmitido à Comissão Europeia, a qual emitiu uma [decisão](#) final juridicamente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros da UE, em 31 de janeiro de 2020.