



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10. března 2023
EMA/142279/2023

Agentura EMA potvrzuje opatření k minimalizaci rizika závažných nežádoucích účinků inhibitorů Janusovy kinázy u chronických zánětlivých onemocnění

Dne 23. ledna 2023 schválil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA opatření doporučená Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC) s cílem minimalizovat riziko závažných nežádoucích účinků inhibitorů Janusovy kinázy (JAK) používaných k léčbě několika chronických zánětlivých onemocnění. Mezi tyto nežádoucí účinky patří kardiovaskulární onemocnění, krevní sraženiny, nádorová onemocnění a závažné infekce.

U následujících pacientů by se tyto léčivé přípravky měly používat pouze v případě, že nejsou k dispozici vhodné alternativní léčby: pacienti ve věku 65 let či více, pacienti se zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních potíží (například srdečního záchvatu nebo mozkové příhody), pacienti, kteří kouří nebo dříve kouřili po dlouhou dobu, a pacienti se zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění.

U pacientů s rizikovými faktory krevních sraženin v plicích a v hlubokých žilách (žilní tromboembolismus) jinými než jsou výše uvedené rizikové faktory by inhibitory JAK měly být používány s obezřetností. Je-li to možné, u skupin pacientů, u kterých existuje riziko žilního tromboembolismu, nádorového onemocnění nebo závažných kardiovaskulárních potíží, by dávky měly být dále sníženy.

Doporučení vyplývají z přezkumu dostupných údajů, včetně konečných výsledků klinické studie¹ inhibitoru JAK v přípravku Xeljanz (tofacitinibu) a předběžných zjištění z observační studie, která se týkala přípravku Olumiant. Přezkum zahrnoval také doporučení skupiny odborníků, kterou tvořili revmatologové, dermatologové, gastroenterologové, a zástupců pacientů.

Přezkum potvrdil, že v porovnání s léčivými přípravky, které patří do třídy inhibitorů TNF-alfa, přípravek Xeljanz zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních potíží, nádorového onemocnění, žilního tromboembolismu, závažných infekcí a úmrtí z jakékoli příčiny. Agentura EMA nyní dospěla k závěru, že tato zjištění týkající se bezpečnosti se vztahují na všechna schválená použití inhibitorů JAK u chronických zánětlivých onemocnění (revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, axiální spondyloartritidy, ulcerózní kolitidy, atopické dermatitidy a ložiskové alopecie).

¹ Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Kardiovaskulární riziko a riziko nádorového onemocnění v souvislosti s tofacitinibem u revmatoidní artritidy). *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Informace o přípravku pro inhibitory JAK používané k léčbě chronických zánětlivých onemocnění se aktualizují o nová doporučení a upozornění. Kromě toho budou odpovídajícím způsobem upraveny edukační materiály pro pacienty a zdravotnické pracovníky.

Informace pro pacienty

- Bylo zjištěno, že inhibitory Janusovy kinázy (JAK) používané k léčbě chronických zánětlivých onemocnění zvyšují v porovnání s inhibitory TNF-alfa riziko závažných kardiovaskulárních potíží (například srdečního záchvatu nebo mozkové příhody), nádorového onemocnění, krevních sraženin v plicích a hlubokých žilách, závažných infekcí a úmrtí.
- Tyto inhibitory JAK (přípravky Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq a Jyseleca) se používají k léčbě jednoho nebo více z těchto chronických zánětlivých onemocnění: revmatoidní artritida, psoriatická artritida, juvenilní idiopatická artritida, axiální spondyloartritida, ulcerózní kolitida, atopická dermatitida a ložisková alopecie.
- Pokud je vám 65 let či více, existuje u vás zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních potíží nebo nádorového onemocnění, nebo pokud kouříte nebo jste dříve kouřili po dlouhou dobu, tyto léčivé přípravky by vám měly být předepsány pouze v případě, že pro vás neexistují žádné vhodné alternativní léčby.
- Pokud vykazujete určité rizikové faktory, váš lékař vám může snížit dávku inhibitoru JAK nebo změnit léčbu v závislosti na vašem zánětlivém onemocnění a inhibitoru JAK, který na jeho léčbu užíváte.
- Pokud se u vás v kterékoli fázi léčby objeví bolest nebo tíseň na hrudi (která se může šířit do paží, čelisti, krku nebo zad), dušnost, studený pot, točení hlavy, náhlá závrať, slabost paží či nohou nebo nezřetelná řeč, okamžitě se obraťte na svého lékaře.
- Pravidelně si kontrolujte kůži a pokud si na ní všimnete jakýchkoli nových výrůstků, informujte svého lékaře.
- Máte-li jakékoli otázky ohledně léčby, obraťte se na svého lékaře.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Z přezkumu agentury EMA vyplynulo, že inhibitory Janusovy kinázy (JAK) používané k léčbě chronických zánětlivých onemocnění (revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, axiální spondyloartritidy, ulcerózní kolitidy, atopické dermatitidy a ložiskové alopecie) souvisejí ve srovnání s inhibitory TNF-alfa s vyšším rizikem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, žilním tromboembolismem, malignitou, závažnými infekcemi a celkovou úmrtností.
- Přezkum zahrnoval konečné výsledky otevřené klinické studie (studie ORAL Surveillance study)² s inhibitorem JAK v přípravku Xeljanz (tofacitinibem) u pacientů s revmatoidní artritidou a kardiovaskulárními rizikovými faktory. V této studii bylo zjištěno vyšší riziko těchto příhod u přípravku Xeljanz než u inhibitorů TNF-alfa.
- Předběžná zjištění z observační studie (B023) zahrnující další inhibitor JAK, baricitinib v přípravku Olumiant, rovněž naznačují zvýšené riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a

² Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Kardiovaskulární riziko a riziko nádorového onemocnění v souvislosti s tofacitinibem u revmatoidní artritidy). *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

žilního tromboembolismu u pacientů s revmatoidní artritidou léčenou přípravkem Olumiant ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory TNF-alfa.

- Agentura EMA dospěla k závěru, že zjištěná rizika se vztahují na všechny inhibitory JAK schválené k léčbě chronických zánětlivých onemocnění.
- U následujících pacientů by se tyto léčivé přípravky (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq a Jyseleca) měly používat pouze v případě, že nejsou k dispozici vhodné alternativní léčby: pacienti ve věku 65 let či více, pacienti, kteří kouří nebo dříve kouřili po dlouhou dobu, pacienti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo pacienti s jinými rizikovými faktory malignity. Obezřetné používání se doporučuje také u pacientů se známými rizikovými faktory žilního tromboembolismu jinými, než jsou výše uvedené rizikové faktory.
- Pokud jsou u pacientů s těmito rizikovými faktory zapotřebí inhibitory JAK, může být doporučena nižší dávka, a to v závislosti na léčivém přípravku, indikaci a konkrétním rizikovém faktoru.
- Zdravotničtí pracovníci by se svými pacienty měli prodiskutovat rizika spojená s inhibitory JAK.
- Doporučuje se, aby zdravotničtí pracovníci prováděli pravidelná vyšetření kůže pacientů za účelem kontroly nádorových onemocnění kůže, zejména u pacientů s rizikem nádorového onemocnění kůže.
- Všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se očekává, že budou tyto léčivé přípravky předepisovat, bude zaslán dopis s informacemi o výsledku přezkumu. Do aktualizovaného souhrnu údajů o přípravku a edukačních materiálů pro příslušné přípravky budou zahrnuta podrobná doporučení týkající se léčby.

Další informace o léčivých přípravcích

Inhibitory Janusovy kinázy, které jsou předmětem tohoto přezkumu, jsou abrocitinib v přípravku Cibinqo, filgotinib v přípravku Jyseleca, baricitinib v přípravku Olumiant, upadacitinib v přípravku Rinvoq a tofacitinib v přípravku Xeljanz. Tyto léčivé přípravky se používají k léčbě několika chronických zánětlivých onemocnění (revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, axiální spondyloartritidy, ulcerózní kolitidy, atopické dermatitidy a ložiskové alopecie). Léčivé látky v těchto léčivých přípravcích působí tak, že blokují působení enzymů známých jako Janusovy kinázy. Tyto enzymy hrají důležitou roli při zánětlivém procesu, ke kterému u těchto onemocnění dochází. Zablokováním působení těchto enzymů pomáhají uvedené léčivé přípravky zmírňovat zánět a jiné příznaky uvedených onemocnění.

Některé inhibitory JAK (přípravky Jakavi a Inrebic) se používají k léčbě myeloproliferativních poruch – tyto léčivé přípravky uvedený přezkum nezahrnoval. Přezkum se rovněž netýkal použití přípravku Olumiant při krátkodobé léčbě onemocnění COVID-19, který v té době agentura EMA [posuzovala](#).

Další informace o přezkumu

Přezkum inhibitorů JAK používaných k léčbě zánětlivých onemocnění byl zahájen na žádost Evropské komise podle [článku 20 nařízení \(ES\) č. 726/2004](#).

Přezkum provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), výbor zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, který dne 27. října 2022 vydal soubor

doporučení. Doporučení výboru PRAC byla zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který má na starosti otázky týkající se humánních léčivých přípravků a který v této věci přijal stanovisko agentury. Po dalším přezkumu svého doporučení z října 2022 vydal výbor PRAC dne 12. ledna 2023 aktualizovanou verzi za účelem dalšího sladění doporučení k dávkování pro léčivé přípravky, jichž se přezkum týká. Revidovaná doporučení výboru PRAC byla zaslána výboru CHMP, který stanovisko agentury v této věci přijal. Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která dne 10. března 2023 vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné ve všech členských státech EU.