



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10. märts 2023
EMA/142279/2023

Euroopa Ravimiamet kinnitab meetmed Janus-kinaaside inhibiitoritega seotud raskete kõrvaltoimete riski minimeerimiseks krooniliste põletikuliste haiguste ravis

23. jaanuaril 2023 kiitis EMA inimravimite komitee heaks ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud meetmed mitme kroonilise põletikulise haiguse raviks kasutatavate Janus-kinaaside (JAK) inhibiitoritega seotud raskete kõrvaltoimete riski minimeerimiseks. Need kõrvaltoimed on näiteks südame-veresoonkonna haigused, trombid, vähk ja rasked infektsioonid.

Neid ravimeid tohib kasutada järgmistel patsientidel üksnes sobivate alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel: 65-aastased ja vanemad patsiendid, raskete kardiovaskulaarsete probleemide (nt südameinfarkti või insuldi) suurenenud riskiga patsiendid, praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad ja suurenenud vähiriskiga patsiendid.

JAK-inhibiitoreid tuleb kasutada ettevaatlikult ka patsientidel, kellel esinevad kopsu- ja süvaveenitrombide (venoosse trombemboolia) muud riskitegurid kui eespool loetletud. Venosse trombemboolia, vähi või raskete kardiovaskulaarsete probleemide riskiga patsientidel tuleb annust võimaluse korral vähendada.

Soovitused tuginevad kättesaadavate andmete läbivaatamisele, sealhulgas JAK-inhibiitori Xeljanzi (tofatsitiniib) kliinilise uuringu¹ lõpptulemustele ja Olumianti hõlmanud vaatlusuuringu esialgsetele järeldustele. Läbivaatamisel arvestati ka reumatoloogidest, dermatoloogidest, gastroenteroloogidest ja patsientide esindajatest koosnenud eksperdirühma nõuandeid.

Läbivaatamine kinnitas, et Xeljanziga kaasneb raskete kardiovaskulaarsete probleemide, vähi, venosse trombemboolia, raskete infektsioonide ja üldsuresuse suurem risk kui TNF- α inhibiitorite klassi kuuluvate ravimitega. EMA praegune seisukoht on, et need ohutusjärelused kehtivad kõigi JAK-inhibiitorite heakskiidetud näidustuste kohta krooniliste põletikuliste haiguste ravis (reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, juveniilne idiopaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit, haavandiline koliit, atoopiline dermatiit ja areaatalopeetsia).

Krooniliste põletikuliste haiguste raviks kasutatavate JAK-inhibiitorite ravimiteavet ajakohastatakse uute soovituste ja hoiatustega. Lisaks muudetakse vastavalt patsientide ja tervishoiutötajate teabematerjale.

¹ Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Patsientide teave

- On selgunud, et Janus-kinaaside (JAK) inhibiitoritega, mida kasutatakse krooniliste põletikuliste haiguste ravis, kaasneb raskete kardiovaskulaarsete probleemide (nt südameinfarkti või insuldi), vähi, kopsu- ja süvaveenitrombide, raskete infektsioonide ja surma suurem risk kui TNF- α inhibiitoritega.
- Neid JAK-inhibiitoreid (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq ja Jyseleca) kasutatakse ühe või mitme järgmise kroonilise põletikulise haiguse ravis: reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, juveniilne idiopaatiline artriit, aksiaalne spondüoartriit, haavandiline koliit, atoopiline dermatiit ja areaatalopeetsia.
- Kui olete 65-aastane või vanem, kui teil on raskete südame-veresoonkonna probleemide või vähi suurenenud risk või kui te suitsetate või olete seda teinud juba pikka aega, tohib teile neid ravimeid määrata ainult juhul, kui puuduvad teile sobivad alternatiivsed ravivõimalused.
- Kui teil on teatavad riskitegurid, võib arst vähendada JAK-inhibiitori annust või vahetada ravi sõltuvalt teie põletikulisest haigusest ja JAK-inhibiitorist, mida raviks kasutate.
- Kui teil tekib mis tahes raviastapis rindkerevalu või -pitsitus (mis võib levida käsivartesse, lõualuudesse, kaela ja selga), õhupuudus, külm higi, peapööritus, äkki tekkiv pearinglus, nõrkus kätes ja jalgades või ebaselge kõne, pöörduge viivitamatult oma arsti poole.
- Kontrollige oma nahka perioodiliselt ja teatage oma arstile, kui märkate uusi nahavahendeid.
- Kui teil on ravi kohta küsimusi, võtke ühendust oma arstiga.

Tervishoiutöötajate teave

- EMA läbivaatamismenetluses selgus, et võrreldes TNF- α inhibiitoritega on krooniliste põletikuliste haiguste (reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, juveniilne idiopaatiline artriit, aksiaalne spondüoartriit, haavandiline koliit, atoopiline dermatiit ja areaatalopeetsia) raviks kasutatavad Janus-kinaaside (JAK) inhibiitorid seotud raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude, venoosse trombemboolia, pahaloomuliste kasvajate, raskete infektsioonide ning üldsuremuse suurema riskiga.
- Läbivaatamine hõlmas JAK-inhibiitori Xeljanz (tofatsitiniib) avatud kliinilise uuringu (ORAL Surveillance Study)² lõpptulemusi reumatoidartriidi ja kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel, mis näitasid nende nähtude suuremat riski Xeljanziga kui TNF- α inhibiitoritega.
- Teise JAK-inhibiitori Olumiant (baritsitiniib) vaatlusuuringu (B023) esialgsed tulemused viitavad samuti raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude ja venoosse trombemboolia suuremale riskile Olumiantiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidel võrreldes TNF- α inhibiitoritega ravitud patsientidega.
- EMA järeldas, et tuvastatud riskid kehtivad kõigi krooniliste põletikuliste haiguste raviks heakskiidetud JAK-inhibiitorite kohta.
- Neid ravimeid (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq ja Jyseleca) tohib kasutada järgmistel patsientidel üksnes sobivate alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel: 65-aastased ja vanemad patsiendid, praegused või varasemad pikaajalised suitsetajad, ateroskleroosse

² Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

kardiovaskulaarhaiguse või muude kardiovaskulaarsete riskiteguritega või pahaloomuliste kasvajate riskiteguritega patsiendid. Soovitav on kasutada neid ravimeid ettevaatlikult ka patsientidel, kellel esinevad venoosse trombemboolia muud teadaolevad riskitegurid kui eespool loetletud.

- Kui nende riskiteguritega patsiendid vajavad JAK-inhibiitoreid, võib sõltuvalt ravimist, näidustusest ja konkreetsest riskitegurist soovitada väiksemat annust.
- Tervishoiutöötajad peavad koos patsientidega arutama JAK-inhibiitoritega seotud riske.
- Tervishoiutöötajatel on soovitatav regulaarselt kontrollida patsiendi nahka nahavähi suhtes, eriti kui patsiendil on risk nahavähi tekkeks.
- Kõigile neid ravimeid eeldatavasti määravatele tervishoiutöötajatele saadetakse kiri, et teavitada neid läbivaatamise tulemustest. Täielikud ravisoovitused lisatakse vastavate ravimite uuendatud ravimi omaduste kokkuvõttesse ja teabematerjali.

Ravimite lisateave

Läbivaatamine hõlmas järgmisi JAK-inhibiitoreid: Cibinqo (abrotsitiniib), Jyseleca (filgotiniib), Olumiant (baritsitiniib), Rinvoq (upadatsitiniib) ja Xeljanz (tofatsitiniib). Neid ravimeid kasutatakse mitmete krooniliste põletikuliste haiguste (reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, juveniilne idiopaatiline artriit, aksiaalne spondüloartriit, haavandiline koliit, atoopiline dermatiit ja aeraatalopeetsia) ravis. Nende ravimite toimeained blokeerivad Janus-kinaaside nime all tuntud ensüümide toime. Nendel ensüümidel on oluline roll nende haigustega kaasnevas põletikuprotsessis. Ensüümide toime blokeerimisega aitavad ravimid vähendada põletikku ja nende haiguste muid sümptomeid.

Teatud JAK-inhibiitoreid (Jakavi ja Inrebic) kasutatakse müeloproliferatiivsete häirete raviks; läbivaatamine neid ravimeid ei hõlmanud. Läbivaatamine ei hõlmanud ka Olumianti kasutamist COVID-19 lühiajalises ravis, mida EMA tollal [hindas](#).

Menetluse lisateave

Euroopa Komisjoni taotlusel algatati [määruse \(EÜ\) nr 726/2004 artikli 20](#) alusel JAK-inhibiitorite läbivaatamine põletikuliste haiguste ravis.

Teabe vaatas läbi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes koostas 27. oktoobril 2022 soovitused. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused saadeti seejärel inimravimite komiteele, kes vastutab inimravimitega seotud küsimuste eest ja kes võttis vastu Euroopa Raviameti arvamuse. Pärast 2022. aasta oktoobri soovitusel täiendavat läbivaatamist avaldas ravimiohutuse riskihindamise komitee 12. jaanuaril 2023 ajakohastatud teabe, et menetluses käsitletud ravimite annustamissoovitusi veelgi ühtlustada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaadatud soovitused saadeti inimravimite komiteele, kes võttis vastu Euroopa Raviameti arvamuse. Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile, kes tegi 10. märtsil 2023 lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mida kohaldatakse kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides.