



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10. ožujka 2023.
EMA/142279/2023

EMA potvrđuje mjere minimizacije rizika od ozbiljnih nuspojava pri primjeni inhibitora Janus kinaze za kronične upalne poremećaje

Odbor EMA-e za lijekove za humanu uporabu (CHMP) 23. siječnja 2023. odobrio je mjere koje je preporučio Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) kako bi se smanjo rizik od ozbiljnih nuspojava inhibitora Janus kinaze (JAK) koji se upotrebljavaju za liječenje nekoliko kroničnih upalnih poremećaja. Te nuspojave uključuju kardiovaskularne bolesti, krvne ugruške, rak i ozbiljne infekcije.

Ti se lijekovi smiju primjenjivati u sljedećih bolesnika samo ako nisu dostupne druge odgovarajuće mogućnosti liječenja: u onih u dobi od 65 godina ili više, onih s povećanim rizikom od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (kao što su srčani udar ili moždani udar), u pušača ili u onih koji su prije pušili kroz dulje razdoblje te u onih s povećanim rizikom od raka.

JAK inhibitori trebaju se primjenjivati uz oprez u bolesnika s čimbenicima rizika za krvne ugruške u plućima i dubokim venama (venska tromboembolija, VTE), osim onih koji su prethodno navedeni. Nadalje, doze je potrebno smanjiti u skupinama bolesnika koji su izloženi riziku od VTE-a, raka ili ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, ako je to moguće.

Preporuke se temelje na pregledu dostupnih podataka, uključujući konačne rezultate kliničkog ispitivanja¹ JAK inhibitora Xeljanz (tofacitinib) i preliminarne rezultate opservacijskog ispitivanja koje je uključilo lijek Olumiant. Pregled je uključivao i savjete stručne skupine reumatologa, dermatologa, gastroenterologa i predstavnika pacijenata.

Pregledom je potvrđeno da Xeljanz povećava rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, raka, VTE-a, ozbiljnih infekcija i smrti zbog bilo kojeg uzroka u usporedbi s lijekovima koji pripadaju razredu inhibitora TNF-alfa. EMA je sada zaključila da se ti rezultati u pogledu sigurnosti odnose na sve odobrene primjene JAK inhibitora u kroničnim upalnim poremećajima (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, juvenilni idiopatski artritis, aksijalni spondiloartritis, ulcerozni kolitis, atopijski dermatitis i alopecija areata).

¹ Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Kardiovaskularni rizik i rizik od raka pri primjeni tofacitiniba u liječenju reumatoidnog artritisa). *New Engl J Med* 2022.;386(4):316-326.
doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Informacije o lijeku za JAK inhibitore koji se koriste za liječenje kroničnih upalnih poremećaja ažurirat će se u skladu s novim preporukama i upozorenjima. Osim toga, u skladu s tim revidirat će se edukativni materijali za bolesnike i zdravstvene radnike.

Informacije za bolesnike

- Utvrđeno je da inhibitori Janus kinaze (JAK) koji se koriste za liječenje kroničnih upalnih poremećaja povećavaju rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (npr. srčanog ili moždanog udara), raka, krvnih ugrušaka u plućima i dubokim venama, ozbiljnih infekcija i smrti u usporedbi s inhibitorima TNF-alfa.
- Ti JAK inhibitori (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq i Jyseleca) primjenjuju se za liječenje jednog ili više sljedećih kroničnih upalnih poremećaja: reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa, ulceroznog kolitisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate.
- Ako imate 65 godina ili više, ako ste izloženi povećanom riziku od razvoja ozbiljnih kardiovaskularnih događaja ili raka ili ako ste pušač ili ste prije pušili kroz dulje razdoblje, ti vam se lijekovi mogu propisati samo ako za vas ne postoje druge odgovarajuće mogućnosti liječenja.
- Ako imate određene čimbenike rizika, liječnik vam može smanjiti dozu JAK inhibitora ili odrediti drugo liječenje, ovisno o upalnom poremećaju koji imate i JAK inhibitoru koji uzimate za njegovo liječenje.
- Ako u bilo kojem trenutku tijekom liječenja osjetite bol u prsnom košu ili stezanje (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat i leđa), nedostatak zraka, hladan znoj, ošamućenost, iznenadnu omaglicu, slabost u rukama i nogama ili nerazgovjetan govor, odmah se obratite liječniku.
- Povremeno pregledavajte kožu i obavijestite svojeg liječnika ako primijetite bilo kakve nove izrasline na koži.
- Ako imate bilo kakvih pitanja o liječenju, obratite se svojem liječniku.

Informacije za zdravstvene radnike

- U EMA-inu pregledu utvrđeno je da su, u usporedbi s inhibitorima TNF-alfa, inhibitori Janus kinaze (JAK) koji se koriste za liječenje kroničnih upalnih poremećaja (reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa, ulceroznog kolitisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate) povezani s većim rizikom od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (MACE), venskog tromboembolizma (VTE), zloćudnih bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti bilo kojeg uzroka.
- U pregled su bili uključeni konačni rezultati otvorenog kliničkog ispitivanja² JAK inhibitora Xeljanz (tofacitinib) u bolesnika s reumatoidnim artritisom i čimbenicima kardiovaskularnog rizika te je njime utvrđen veći rizik od tih događaja pri primjeni lijeka Xeljanz nego pri primjeni inhibitora TNF-alfa.
- Preliminarni rezultati opservacijskog ispitivanja (B023) koje je uključivalo drugi JAK inhibitor, lijek Olumiant (baricitinib), također upućuju na povećani rizik od MACE-a i VTE-a u bolesnika s

² Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Kardiovaskularni rizik i rizik od raka pri primjeni tofacitiniba u liječenju reumatoidnog artritisa). *New Engl J Med* 2022.;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

reumatoidnim artritismom liječenih lijekom Olumiant u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima TNF-alfa.

- EMA je zaključila da se utvrđeni rizici odnose na sve JAK inhibitore odobrene za liječenje kroničnih upalnih poremećaja.
- Ti se lijekovi (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq i Jyseleca) smiju primjenjivati samo u sljedećih bolesnika ako nisu dostupne druge odgovarajuće mogućnosti liječenja: u onih u dobi od 65 godina ili više, u pušača ili u onih koji su prije pušili kroz dulje razdoblje, onih koji u povijesti bolesti imaju aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest ili druge kardiovaskularne čimbenike rizika ili u onih s drugim faktorima rizika od zloćudnih bolesti. Oprez kod primjene preporučuje se i u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika od venske tromboembolije, osim onih koji su prethodno navedeni.
- Ako su bolesnicima s tim čimbenicima rizika potrebni JAK inhibitori, moguće je preporučiti manju dozu, ovisno o lijeku, indikaciji i specifičnom faktoru rizika.
- Zdravstveni radnici trebaju sa svojim bolesnicima razgovarati o rizicima povezanim s JAK inhibitorima.
- Preporučuje se da zdravstveni radnici provode povremene preglede kože svojih bolesnika za slučaj pojave raka kože, osobito u bolesnika izloženih riziku od raka kože.
- Svim zdravstvenim radnicima za koje se očekuje da propisuju te lijekove poslat će se dopis kako bi ih se obavijestilo o rezultatima pregleda. Potpune preporuke za liječenje bit će uključene u ažurirani sažetak opisa svojstava lijeka i edukacijske materijale za odgovarajuće lijekove.

Više o lijekovima

Inhibitori Janus kinaze koji su predmet ovog pregleda jesu Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) i Xeljanz (tofacitinib). Ti se lijekovi koriste za liječenje nekoliko kroničnih upalnih poremećaja (reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, aksijalnog spondiloartritisa, ulceroznog kolitisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate). Djelatne tvari u tim lijekovima djeluju tako da blokiraju djelovanje enzima poznatih pod nazivom Janus kinaze. Ti enzimi imaju važnu ulogu u procesu upale koja se javlja u tim poremećajima. Blokiranjem djelovanja tih enzima lijekovi pomažu u smanjenju upale i drugih simptoma tih poremećaja.

Neki JAK inhibitori (Jakavi i Inrebic) koriste se za liječenje mijeloproliferativnih poremećaja; ti lijekovi nisu bili obuhvaćeni pregledom. Pregledom nije obuhvaćena ni primjena lijeka Olumiant u kratkoročnom liječenju bolesti COVID-19, što je bio predmet EMA-ine [procjene](#) u tom trenutku.

Više o postupku

Pregled JAK inhibitora u liječenju upalnih poremećaja pokrenut je na zahtjev Europske komisije (EK) u skladu s [člankom 20. Uredbe \(EZ\) br. 726/2004.](#)

Pregled je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je 27. listopada 2022. donio niz preporuka. Preporuke PRAC-a poslane su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio mišljenje Agencije. Nakon daljnjeg pregleda svojih preporuka iz listopada 2022. PRAC je 12. siječnja 2023.

objavio ažurirane preporuke kojima se dodatno usklađuju preporuke o doziranju za lijekove obuhvaćene postupkom. Revidirane preporuke PRAC-a poslane su CHMP-u, koji je usvojio mišljenje Agencije. Mišljenje CHMP-a proslijeđeno je Europskoj komisiji koja je 10. ožujka 2023. donijela konačnu, pravno obvezujuću odluku primjenjivu u svim državama članicama EU-a.