



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2023 m. kovo 10 d.
EMA/142279/2023

EMA patvirtino priemones, kuriomis siekiama sumažinti lėtinėms uždegiminėms ligoms gydyti vartojamų Janus kinazės inhibitorių sunkaus šalutinio poveikio riziką

2023 m. sausio 23 d. Europos vaistų agentūros (EMA) Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) patvirtino Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomenduotas priemones, kuriomis siekiama sumažinti lėtinėms uždegiminėms ligoms gydyti vartojamų Janus kinazės inhibitorių sunkaus šalutinio poveikio riziką. Šis sunkus šalutinis poveikis – širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai, trombai, vėžys ir sunkios infekcijos.

Šie vaistai turėtų būti skiriami tik kai nėra kitų tinkamų vaistų šiems pacientams: vyresniems nei 65 metų pacientams, pacientams, kuriems yra padidėjusi sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų (pvz., infarkto ar insulto) rizika, taip pat tiems, kurie rūko arba anksčiau ilgą laiką rūkė, ir pacientams, kuriems yra padidėjusi vėžio rizika.

JAK inhibitoriai turi būti atsargiai skiriami tiems pacientams, kuriems yra kitų, nei pirmiau išvardyti, kraujo krešulių susidarymo plaučiuose ir giliosiose venose rizikos veiksnių (venų tromboembolija, VTE). Be to, jeigu įmanoma, pacientams, kuriems yra VTE, vėžio arba sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika, vaisto dozės reikia sumažinti.

Šios rekomendacijos parengtos peržiūrėjus turimus duomenis, įskaitant galutinius JAK inhibitoriaus Xeljanz (tofacitinibo) klinikinio tyrimo¹ rezultatus ir preliminarinius stebėjimo tyrimo, atlikto su Olumiant, rezultatus. Peržiūrint duomenis taip pat atsižvelgta į reumatologų, dermatologų, gastroenterologų ir pacientų atstovų ekspertų grupės rekomendacijas.

Atlikus peržiūrą patvirtinta, kad Xeljanz kelia didesnę sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, vėžio, VTE, sunkių infekcijų ir mirties dėl bet kokios priežasties riziką nei TNF-alfa inhibitorių klasei priklausantys vaistai. EMA priėjo prie išvados, kad šios išvados dėl saugumo taikytinos visiems patvirtintiems JAK inhibitoriams, kuriais gydamos lėtinės uždegiminės ligos (reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, jaunatvinis idiopatinis artritas, ankilozinis spondilitas, opinis kolitas, atopinis dermatitas ir židininė alopecija).

JAK inhibitorių, kuriais gydamos lėtinės uždegiminės ligos, preparato informaciniai dokumentai bus atnaujinti – į juos bus įtrauktos naujos rekomendacijos ir įspėjimai. Be to, atitinkamai bus peržiūrėta pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams skirta mokomoji medžiaga.

¹ Ytterberg SR, et al. Tofacitinibo keliama širdies ir kraujagyslių sistemos ir vėžio rizika gydant reumatoidinį artritą. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Informacija pacientams

- Nustatyta, kad lėtinėms uždegiminėms ligoms gydyti vartojami Janus kinazės (JAK) inhibitoriai, palyginti su TNF-alfa inhibitoriais, kelia didesnę sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų (pvz., infarkto ar insulto), vėžio, kraujo krešulių susidarymo plaučiuose ir giliosiose venose, sunkių infekcijų ir mirties riziką.
- Šiais JAK inhibitoriais (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq ir Jyseleca) gydoma viena arba kelios iš šių lėtinėms uždegiminių ligų: reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, jaunatvinis idiopatinis artritas, ankilozinis spondilitas, opinis kolitas, atopinis dermatitas ir židininė alopecija.
- Jeigu jums 65 ar daugiau metų ir yra padidėjusi sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų ar vėžio rizika arba jeigu rūkote arba praeityje ilgą laiką rūkėte, šie vaistai jums gali būti skirti tik tuo atveju, jeigu nėra tinkamų gydymo alternatyvų.
- Jeigu nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, gydytojas jums gali skirti mažesnę JAK inhibitoriaus dozę arba pakeisti gydymą, atsižvelgdamas į uždegiminę ligą ir jai gydyti vartojamą JAK inhibitorių.
- Jeigu gydymo metu jums pasireikštų skausmas arba veržimo jausmas krūtinės srityje (kuris gali plisti į rankas, žandikaulį, kaklą ir nugarą), dusulys, šaltas prakaitas, galvos svaigimas, staigus galvos svaigimas, rankų ir kojų silpnumas arba sutrikusi kalba, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.
- Periodiškai apžiūrėkite odą ir praneškite gydytojui, jei pastebite naujų odos pakitimų.
- Jei turite klausimų apie gydymą, kreipkitės į savo gydytoją.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Atlikusi peržiūrą EMA nustatė, kad, palyginti su TNF-alfa inhibitoriais, Janus kinazės (JAK) inhibitoriai, kuriais gydomos lėtinės uždegiminės ligos (reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, jaunatvinis idiopatinis artritas, ankilozinis spondilitas, opinis kolitas, atopinis dermatitas ir židininė alopecija), yra susiję su didesne sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, venų tromboembolijos (VTE), piktybinių navikų, sunkių infekcinių ligų ir mirties dėl visų priežasčių rizika.
- Peržiūrėti ir galutiniai JAK inhibitoriaus Xeljanz (tofacitinibo) atviro klinikinio tyrimo² rezultatai, gauti tiriant reumatoidiniu artritu sergančius ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių turinčius pacientus. Nustatyta, kad šių reiškinų rizika vartojant Xeljanz yra didesnė, nei vartojant TNF-alfa inhibitorius.
- Preliminarūs stebėjimo tyrimo (B023), kuris atliktas su kitu JAK inhibitoriumi – Olumiant (baricitinibu), rezultatai taip pat leidžia manyti, kad Olumiant gydomiems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams yra didesnė sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų ir VTE rizika, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi TNF-alfa inhibitoriais.
- EMA priėjo prie išvados, kad nustatyta rizika kyla vartojant visus Janus kinazės (JAK) inhibitorius, kurie patvirtinti pagal lėtinėms uždegiminių ligų gydymo indikaciją.
- Šie vaistai (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq ir Jyseleca) turėtų būti skiriami tik kai nėra kitų tinkamų vaistų šiems pacientams: pacientams, kurie yra vyresni nei 65 metų, rūkantiems arba ilgą

² Ytterberg SR, et al. Tofacitinibo keliama širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų ir vėžio rizika gydant reumatoidinį artritą. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

laiką rūkiesiems pacientams, aterosklerozine širdies liga sirgusiems arba kitų kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių turintiems pacientams ir pacientams, kuriems yra piktybinių navikų rizika. Pacientai, kuriems nustatyta kitų nei pirmiau nurodytos VTE rizikos veiksnių, vaistą rekomenduojama vartoti atsargiai.

- Jeigu pacientams, kuriems nustatyti minėti rizikos veiksniai, reikia vartoti Janus kinazių inhibitorių, galima rekomenduoti mažesnę vaisto dozę, atsižvelgiant į vartojamą vaistą, indikaciją ir konkretų rizikos veiksnių.
- Sveikatos priežiūros specialistai su savo pacientais turėtų aptarti su JAK inhibitoriais susijusią riziką.
- Rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistai periodiškai apžiūrėtų, ar pacientui neišsivystė odos vėžys, ypač pacientams, kuriems yra rizika susirgti odos vėžiu.
- Visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gali pacientams skirti šiuos vaistus, bus išsiųstas laiškas, kuriame jie bus informuojami apie peržiūros rezultatus. Visos gydymo rekomendacijos bus įtrauktos į atnaujintą atitinkamų preparatų preparato charakteristikų santrauką ir mokomąją medžiagą.

Daugiau informacijos apie vaistus

Į šią peržiūros procedūrą įtraukti Janus kinazės inhibitoriai yra Cibinqo (abrocitinibas), Jyseleca (filgotinibas), Olumiant (baricitinibas), Rinvoq (upadacitinibas) ir Xeljanz (tofacitinibas). Šiais vaistais gydomos kelios lėtinės uždegiminės ligos (reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, jaunatvinis idiopatinis artritas, ankilozinis spondilitas, opinis kolitas, atopinis dermatitas ir židininė alopecija). Šių vaistų veikliosios medžiagos slopina fermentų, vadinamų Janus kinazėmis, veikimą. Šie fermentai atlieka svarbų vaidmenį sukeldami uždegimą, kuris pasireiškia sergant šiomis ligomis. Slovindami fermentų veikimą, vaistai padeda sumažinti uždegimą ir kitus šių ligų simptomus.

Kai kurie JAK inhibitoriai (Jakavi ir Inrebic) vartojami mieloproliferacinėms ligoms gydyti; šių vaistų duomenys nebuvo peržiūrėti. Į peržiūrą taip pat neįtrauktas tuo metu [EMA](#) vertinamo Olumiant vartojimas taikant trumpalaikį gydymą nuo COVID-19.

Daugiau informacijos apie procedūrą

JAK inhibitorių, vartojamų gydant uždegimines ligas, peržiūra buvo inicijuota Europos Komisijos (EB) prašymu pagal [Reglamento \(EB\) Nr. 726/2004 20 straipsnį](#).

Peržiūrą atliko už žmonėms skirtų vaistų saugumo aspektų vertinimą atsakingas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), kuris 2022 m. spalio 27 d. pateikė pluoštą rekomendacijų. PRAC rekomendacijos nusiųstos už žmonėms skirtų vaistų klausimus atsakingam Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kuris priėmė Agentūros nuomonę. Vėliau, 2022 m. spalio mėn., peržiūrėjęs savo rekomendaciją, 2023 m. sausio 12 d. PRAC ją atnaujino, siekdamas dar labiau suderinti peržiūrėtų vaistų dozavimo rekomendacijas. Peržiūrėtos PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos CHMP, kuris priėmė Agentūros nuomonę. CHMP nuomonė buvo perduota Europos Komisijai, kuri 2023 m. kovo 10 d. paskelbė visose ES valstybėse narėse taikytiną teisiškai privalomą galutinį sprendimą.