



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 ta' Marzu 2023  
EMA/142279/2023

## L-EMA tikkonferma miżuri biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' effetti sekondarji serji b'inibituri ta' Janus kinase għal disturbi infjammatorji kroniċi

Fit-23 ta' Jannar 2023, il-kumitat għall-prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem (CHMP) tal-EMA approva l-miżuri rakkomandati mill-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC) biex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji serji bl-inibituri ta' Janus kinase (JAK) użati biex jittrattaw diversi disturbi infjammatorji kroniċi. Dawn l-effetti sekondarji jinkludu kundizzjonijiet kardjovaskulari, koagulazzjonijiet, kanċer u infezzjonijiet serji.

Dawn il-mediċini għandhom jintużaw fil-pazjenti li ġejjin biss jekk ma jkunx hemm alternattivi xierqa ta' trattament disponibbli: dawk li għandhom 65 sena jew aktar, dawk li għandhom riskju akbar ta' problemi kardjovaskulari maġġuri (b'hal attack tal-qalb jew puplesija), dawk li jpejpu jew li għamlu dan għal żmien twil fil-passat u dawk f'riskju akbar ta' kanċer.

L-inibituri ta' JAK għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal koagulazzjonijiet fil-pulmun u fil-vini fondi (tromboemboliżmu venuż, VTE) minbarra dawk elenkati hawn fuq. Barra minn hekk, id-dożi għandhom jitnaqqsu fi gruppi ta' pazjenti li huma f'riskju ta' VTE, kanċer jew problemi kardjovaskulari maġġuri, fejn possibbli.

Ir-rakkomandazzjonijiet isegwu rieżami tad-*data* disponibbli, inklużi r-riżultati finali minn prova klinika<sup>1</sup> tal-inibitur ta' JAK Xeljanz (tofacitinib) u s-sejbiet preliminari minn studju ta' osservazzjoni li involva Olumiant. Ir-riieżami inkluda wkoll parir minn grupp ta' esperti ta' rewmatologi, dermatologi, gastroenterologi u rappreżentanti tal-pazjenti.

Ir-riieżami kkonferma li Xeljanz iżid ir-riskju ta' problemi kardjovaskulari maġġuri, kanċer, VTE, infezzjonijiet serji u mewt minħabba kwalunkwe kawża meta mqabbel ma' mediċini li jappartjenu għall-klassi ta' inibituri TNF-alfa. L-EMA issa kkonkludiet li dawn is-sejbiet ta' sigurtà japplikaw għall-użi approvati kollha tal-inibituri ta' JAK f'disturbi infjammatorji kroniċi (artrite rewmatika, artrite psorjatika, artrite idjopatika ġuvenili, spondiloartrite assjali, kolite ulċerattiva, dermatite atopika u alopeċja areata).

L-informazzjoni dwar il-prodott għall-inibituri ta' JAK li jintużaw għat-trattament ta' disturbi infjammatorji kroniċi se tiġi aġġornata bir-rakkomandazzjonijiet u t-twissijiet il-ġodda. Barra minn

<sup>1</sup> Ytterberg SR, et al. Riskju kardjovaskulari u ta' kanċer b'tofacitinib fl-artrite rewmatojde. *Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



hekk, il-materjal edukattiv għall-pazjenti u l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa ser jiġi rivedut kif xieraq.

### **Informazzjoni għall-pazjenti**

- L-inibituri tal-Janus kinase (JAK) użati biex jittrattaw disturbi infjammatorji kroniċi nstabu li jżidu r-riskju ta' problemi kardjovaskulari maġġuri (bħal attakk tal-qalb jew puplesija), kanċer, koagulazzjonijiet fil-pulmun u fil-vini fondi, infezzjonijiet serji u mewt meta mqabbla ma' inibituri TNF alfa.
- Dawn l-inibituri tal-JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq u Jyseleca) jintużaw għat-trattament ta' waħda jew aktar mid-disturbi infjammatorji kroniċi li ġejjin: artrite rewmatojde, artrite psorjatika, artrite idjopatika ġuvenili, spondiloartrite assjali, kolite ulċerattiva, dermatite atopika u alopeċja areata.
- Jekk għandek 65 sena jew aktar, għandek zieda fir-riskju ta' problemi kardjovaskulari maġġuri jew kanċer jew jekk tpejjep jew għamilt dan għal żmien twil fil-passat, għandek tingħata dawn il-mediċini biss jekk ma jkunx hemm alternattivi ta' trattament xieraq għalik.
- Jekk għandek ċerti fatturi ta' riskju, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-inibitur ta' JAK tiegħek jew jaqleb it-trattament skont id-disturb infjammatorju tiegħek u l-inibitur ta' JAK li tkun qed tiehu biex tittrattah.
- Jekk, fi kwalunkwe stadju matul it-trattament tiegħek, tesperjenza wġiġh fis-sider jew tagħfis (li jista' jinfirex fid-dirgħajn, fix-xedaq, fl-għonq u fid-dahar), qtugħ ta' nifs, għaraq kiesaħ, sturdament ħafif, sturdament f'daqqa, dgħjufija fid-dirgħajn u fir-riġlejn jew diskors li ma jinftiehemx, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.
- Eżamina l-ġilda tiegħek perjodikament u informa lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi tkabbir ġdid fuq il-ġilda.
- Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek.

### **Informazzjoni għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa**

- Rieżami tal-EMA sab li, meta mqabbla ma' inibituri TNF-alfa, inibituri ta' Janus kinase (JAK) użati fit-trattament ta' disturbi infjammatorji kroniċi (artrite rewmatojde, artrite psorjatika, artrite idjopatika ġuvenili, spondiloartrite aksjali, kolite ulċerattiva, dermatite atopika u alopeċja areata) huma marbuta ma' riskju ogħla ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE), tromboemboliżmu venuż (VTE), tumur malinn, infezzjonijiet serji u mortalità minn kull kawża.
- Ir-rieżami inkluda r-riżultati finali minn prova klinika miftuħa (Studju ta' Sorveljanza ORAL)<sup>2</sup> tal-inibitur JAK Xeljanz (tofacitinib) f'pazjenti b'artrite rewmatojde u fatturi ta' riskju kardjovaskulari li sabu riskju ogħla ta' dawn l-avvenimenti b'Xeljanz milli b'inibituri TNF-alfa.
- Sejbiet preliminari minn studju ta' osservazzjoni (B023) li involva inibitur ieħor ta' JAK, Olumiant (baricitinib), jissuġġerixxu wkoll riskju miżjud ta' MACE u VTE f'pazjenti b'artrite rewmatika ttrattati b'Olumiant meta mqabbel ma' daww ittrattati b'inibituri ta' TNF-alfa.
- L-EMA kkonkludiet li r-riskji identifikati japplikaw għall-inibituri kollha ta' JAK approvati għat-trattament ta' disturbi infjammatorji kroniċi.

---

<sup>2</sup> Ytterberg SR, et al. Riskju kardjovaskulari u ta' kanċer b'tofacitinib fl-artrite rewmatojde. *Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- Dawn il-mediċini (Xeljanz, Cibinqo, Olumait, Rinvoq u Jyseleca) għandhom jintużaw biss fil-pazjenti li ġejjin jekk ma jkunx hemm alternattivi ta' trattament xieraq disponibbli: dawk li għandhom 65 sena jew aktar, dawk li jpejpu attwalment jew fl-imgħoddi għal żmien twil, dawk bi storja ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku jew fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari, jew dawk b'fatturi oħra ta' riskju ta' tumur malinn. L-użu b'kawtela huwa wkoll irrakkomandat f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għall-VTE, minbarra dawk elenkati hawn fuq.
- Jekk ikunu meħtieġa inibituri ta' JAK f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju, tista' tiġi rakkomandata doża aktar baxxa, skont il-mediċina, l-indikazzjoni u l-fattur ta' riskju speċifiku.
- Il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa għandhom jiddiskutu r-riskji assoċjati mal-inibituri tal-JAK mal-pazjenti tagħhom.
- Huwa rrakkomandat li l-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa jwettqu eżamijiet perjodiċi tal-ġilda tal-pazjenti tagħhom biex jiċċekkjaw għall-kanċer tal-ġilda, b'mod partikolari għall-pazjenti f'riskju ta' kanċer tal-ġilda.
- Sejra tintbagħat ittra lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa kollha li huma mistennija jippreskrivu dawn il-mediċini biex tinfirmahom dwar ir-riżultat tar-rieżami. Ser jiġu inklużi rakkomandazzjonijiet ta' trattament sħiħ fis-sommarju aġġornat tal-karatteristiċi tal-prodott u l-materjal edukattiv għall-prodotti rispettivi.

---

## Aktar dwar il-mediċini

L-inibituri ta' Janus kinase soġġetti għal dan ir-rieżami huma Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) u Xeljanz (tofacitinib). Dawn il-mediċini jintużaw biex jittrattaw diversi disturbi infjammatorji kroniċi (artrite reumatoidje, artrite psorjatika, artrite idjopatika ġuvenili, spondiloartrite aksjali, kolite ulċerattiva, dermatite atopika u alopeċja areata). Is-sustanzi attivi f'dawn il-mediċini jaħdmu billi jimblukaw l-azzjoni ta' enzimi magħrufa bħala Janus kinases. Dawn l-enzimi għandhom rwol importanti fil-proċess ta' infjammazzjoni li jseħh f'dawn id-disturbi. Billi jimblukaw l-azzjoni tal-enzimi, il-mediċini jgħinu jnaqqsu l-infjammazzjoni u sintomi oħra ta' dawn id-disturbi.

Xi inibituri ta' JAK (Jakavi u Inrebic) jintużaw biex jittrattaw disturbi majeloproliferattivi; ir-rieżami ma inkludjux dawn il-mediċini. Ir-rieżami lanqas ma kopra l-użu ta' Olumiant fit-trattament għal żmien qasir tal-COVID-19, li f'dak iż-żmien [kienet](#) qed tiġi vvalutata mill-EMA.

## Aktar dwar il-proċedura

Ir-rieżami tal-inibituri tal-JAK fit-trattament ta' disturbi infjammatorji nbdiet fuq talba tal-Kummissjoni Ewropea (KE) skont [l-Artikolu 20 tar-Regolament \(KE\) Nru 726/2004](#).

Ir-rieżami twettaq mill-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC), il-Kumitat responsabbli għall-evalwazzjoni ta' kwistjonijiet ta' sigurtà għall-mediċini għall-użu mill-bniedem, li għamel sett ta' rakkomandazzjonijiet fis-27 ta' Ottubru 2022. Ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP), li hu inkarigat mill-mistoqsijiet dwar il-mediċini għall-użu mill-bniedem, li adotta l-opinjoni tal-Aġenzija. Wara rieżami ulterjuri tar-rakkomandazzjoni tiegħu ta' Ottubru 2022, il-PRAC ħareġ aġġornament fit-12 ta' Jannar 2023 biex ikompli jallinja r-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għall-mediċini kkonċernati mill-proċedura. Ir-rakkomandazzjonijiet riveduti tal-PRAC intbagħtu lis-CHMP, li adotta l-opinjoni tal-Aġenzija. L-

opinjoni tas-CHMP intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li ħarġet deċiżjoni finali legalment vinkolanti applikabbli fl-Istati Membri kollha tal-UE fl-10 ta' Marzu 2023.