



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 martie 2023
EMA/142279/2023

EMA confirmă măsurile de reducere la minimum a riscului de reacții adverse grave în asociere cu inhibitori de kinaze Janus pentru afecțiuni inflamatorii cronice.

La 23 ianuarie 2023, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al EMA a aprobat măsurile recomandate de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) pentru a reduce la minimum riscul de reacții adverse grave în asociere cu inhibitorii de kinaze Janus (JAK) utilizați pentru tratarea mai multor afecțiuni inflamatorii cronice. Aceste reacții adverse sunt afecțiuni cardiovasculare, cheaguri de sânge, cancer și infecții grave.

Aceste medicamente se utilizează la următorii pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative adecvate de tratament: persoane cu vârsta de 65 de ani sau peste, cele cu risc mare de probleme cardiovasculare majore (cum ar fi infarct sau accident vascular cerebral), persoane care fumează sau care au fumat mult timp în trecut și cele cu risc mare de cancer.

Inhibitorii JAK se utilizează cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru formarea de cheaguri de sânge în plămâni și în venele profunde (tromboembolie venoasă, TEV), alții decât cei menționați mai sus. În plus, când este posibil, dozele trebuie reduse la categoriile de pacienți cu risc de TEV, cancer sau probleme cardiovasculare majore.

Recomandările decurg dintr-o reexaminare a datelor disponibile, printre care rezultatele finale ale unui studiu clinic¹ cu inhibitorul JAK Xeljanz (tofacitinib) și constatările preliminare ale unui studiu observațional cu Olumiant. Reexaminarea a inclus, de asemenea, recomandări din partea unui grup de experți format din reumatologi, dermatologi, gastroenterologi și reprezentanți ai pacienților.

Reexaminarea a confirmat că Xeljanz mărește riscul de probleme cardiovasculare majore, cancer, TEV, infecții grave și deces din orice cauză în comparație cu medicamentele din clasa inhibitorilor TNF-alfa. EMA a concluzionat că aceste constatări privind siguranța se aplică tuturor utilizărilor aprobate ale inhibitorilor JAK în afecțiuni inflamatorii cronice (artrită reumatoidă, artrită psoriazică, artrită idiopatică juvenilă, spondilartrită axială, colită ulcerativă, dermatită atopică și alopecie areata).

Informațiile referitoare la medicament pentru inhibitorii JAK utilizați în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice vor fi actualizate cu noile recomandări și atenționări. În plus, materialul educațional pentru pacienți și personalul medical va fi revizuit în consecință.

¹ Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Riscul cardiovascular și de cancer asociat cu tofacitinibul în artrita reumatoidă). *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Informații pentru pacienți

- În comparație cu inhibitorii TNF-alfa, s-a constatat că inhibitorii de kinaze Janus (JAK) utilizați în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice măresc riscul de probleme cardiovasculare majore (cum ar fi infarct miocardic sau accident vascular cerebral), de cancer, de formare de cheaguri de sânge în plămâni și în venele profunde, de infecții grave și de deces.
- Acești inhibitori JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq și Jyseleca) se utilizează pentru a trata una sau mai multe din următoarele afecțiuni inflamatorii cronice: artrită reumatoidă, artrită psoriazică, artrită idiopatică juvenilă, spondilartrită axială, colită ulcerativă, dermatită atopică și alopecie areata.
- Dacă aveți vârsta de cel puțin 65 de ani, aveți un risc crescut de probleme cardiovasculare majore sau de cancer sau dacă fumați sau ați fumat mult timp în trecut, aceste medicamente vă pot fi prescrise numai dacă nu există alternative adecvate de tratament pentru dumneavoastră.
- Dacă aveți anumiți factori de risc, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de inhibitor JAK sau vă poate schimba tratamentul în funcție de afecțiunea inflamatorie și de inhibitorul JAK pe care îl luați pentru tratarea afecțiunii.
- Dacă, în orice stadiu al tratamentului, aveți dureri sau o senzație de apăsare în piept (care se poate răspândi la brațe, maxilar, gât și spate), dificultăți de respirație, transpirație rece, vertij, amețeli subite, slăbiciune în brațe și picioare sau vorbire neclară, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Examinați-vă pielea periodic și informați-l pe medicul dumneavoastră dacă observați apariția unor excrescențe noi pe piele.
- Dacă aveți întrebări cu privire la tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Informații pentru personalul medical

- O reexaminare EMA a constatat că, în comparație cu inhibitorii TNF-alfa, inhibitorii de kinaze Janus (JAK) utilizați pentru tratarea afecțiunilor inflamatorii cronice (artrită reumatoidă, artrită psoriazică, artrită idiopatică juvenilă, spondilartrită axială, colită ulcerativă, dermatită atopică și alopecie areata) sunt asociați cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare majore, tromboembolie venoasă (TEV), tumori maligne, infecții grave și mortalitate din orice cauză.
- Reexaminarea a inclus rezultatele finale ale unui studiu clinic deschis (studiul de supraveghere ORAL)² cu inhibitorul JAK Xeljanz (tofacitinib) la pacienți cu artrită reumatoidă și cu factori de risc cardiovascular, care au constatat un risc mai mare de apariție a acestor evenimente în asociere cu Xeljanz decât cu inhibitorii TNF-alfa.
- Constatările preliminare ale unui studiu observațional (B023) cu alt inhibitor JAK, Olumiant (baricitinib), sugerează, de asemenea, un risc crescut de evenimente cardiovasculare majore și de TEV la pacienții cu artrită reumatoidă tratați cu Olumiant, în comparație cu cei tratați cu inhibitori TNF-alfa.
- EMA a concluzionat că riscurile identificate se aplică tuturor inhibitorilor JAK aprobați pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice.

² Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Riscul cardiovascular și de cancer asociat cu tofacitinibul în artrita reumatoidă). *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- Aceste medicamente (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq și Jyseleca) pot fi utilizate la următorii pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative adecvate de tratament: persoane cu vârsta de 65 de ani sau peste, actuali sau foști fumători, persoane cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau cu alți factori de risc cardiovascular ori cele cu alți factori de risc malign. Se recomandă utilizarea prudentă și la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus.
- Dacă sunt necesari inhibitori JAK la pacienții cu acești factori de risc, se poate recomanda o doză mai mică, în funcție de medicament, de indicație și de factorul specific de risc.
- Personalul medical trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu inhibitorii JAK.
- Se recomandă ca personalul medical să efectueze examinări periodice ale pielii pacienților, pentru depistarea cancerului de piele, în special la pacienții cu risc de cancer de piele.
- Se va trimite o scrisoare tuturor medicilor care urmează să prescrie aceste medicamente pentru a-i informa cu privire la rezultatul reexaminării. Recomandările complete privind tratamentul vor fi incluse în rezumatul actualizat al caracteristicilor produsului și în materialele educaționale pentru medicamentele respective.

Informații suplimentare despre medicamente

Inhibitorii de kinaze Janus care fac obiectul acestei reexaminări sunt Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) și Xeljanz (tofacitinib). Aceste medicamente se utilizează în tratamentul mai multor afecțiuni inflamatorii cronice (artrită reumatoidă, artrită psoriazică, artrită idiopatică juvenilă, spondilartrită axială, colită ulcerativă, dermatită atopică și alopecie areata). Substanțele active din aceste medicamente acționează prin blocarea acțiunii enzimelor numite kinaze Janus. Aceste enzime joacă un rol important în procesul de inflamație care apare în aceste afecțiuni. Blocând acțiunea enzimelor, medicamentele ajută la reducerea inflamației și a altor simptome ale acestor afecțiuni.

Unii inhibitori JAK (Jakavi și Inrebic) se utilizează pentru tratarea afecțiunilor mieloproliferative, însă reexaminarea nu a inclus aceste medicamente. Reexaminarea nu a vizat nici utilizarea Olumiant în tratamentul de scurtă durată pentru COVID-19, care era în curs de [evaluare](#) de către EMA la momentul respectiv.

Informații suplimentare despre procedură

Reexaminarea inhibitorilor JAK în tratamentul afecțiunilor inflamatorii a fost inițiată la cererea Comisiei Europene (CE) în temeiul [articolului 20 din Regulamentul \(CE\) nr. 726/2004](#).

Reexaminarea a fost efectuată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul responsabil cu evaluarea aspectelor legate de siguranța medicamentelor de uz uman, care a formulat un set de recomandări la 27 octombrie 2022. Recomandările PRAC au fost transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), care răspunde de chestiunile legate de medicamentele de uz uman și care a adoptat avizul agenției. În urma reexaminării suplimentare a recomandării sale din octombrie 2022, PRAC a emis o actualizare la 12 ianuarie 2023 pentru a alinia și mai mult recomandările de dozare pentru medicamentele vizate de procedură. Recomandările revizuite ale PRAC au fost transmise CHMP, care a adoptat avizul agenției. Avizul CHMP a fost transmis Comisiei

Europene, care, la 10 martie 2023, a emis o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic, aplicabilă în toate statele membre ale UE.