



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10. marca 2023
EMA/142279/2023

EMA potvrdzuje opatrenia na minimalizáciu rizika závažných vedľajších účinkov inhibítorov Janusovej kinázy pri chronických zápalových poruchách

Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry EMA 23. januára 2023 schválil opatrenia odporúčané Výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) s cieľom minimalizovať riziko závažných vedľajších účinkov spojených s inhibítormi Janusovej kinázy (JAK), ktoré sa používajú na liečbu niektorých chronických zápalových porúch. Medzi tieto vedľajšie účinky patria kardiovaskulárne ochorenia, krvné zrazeniny, rakovina a ťažké infekcie.

Tieto lieky sa majú používať u nasledujúcich skupín pacientov len vtedy, ak nie sú k dispozícii vhodné liečebné alternatívy: pacienti vo veku 65 rokov alebo starší, pacienti so zvýšeným rizikom závažných kardiovaskulárnych problémov (ako je srdcový infarkt alebo mozgová mŕtvica), pacienti, ktorí fajčia alebo dlho fajčili, a pacienti so zvýšeným rizikom rakoviny.

Inhibítory JAK sa majú používať obozretne aj u pacientov s inými rizikovými faktormi krvných zrazenín v pľúcach a hlbokých žilách (venóznym tromboembolizmus, VTE), ako sú tie, ktoré sú uvedené vyššie. Ak je to možné, dávky sa majú znížiť aj v skupinách pacientov, ktorým hrozí riziko VTE, rakovina alebo závažné kardiovaskulárne problémy.

Odporúčania sú založené na preskúmaní dostupných údajov vrátane konečných výsledkov klinického skúšania s inhibítorom¹ JAK Xeljanz (tofacitinib) a predbežných zistení z pozorovacej štúdie zahŕňajúcej liek Olumiant. Súčasťou preskúmania bolo aj poradenstvo expertnej skupiny reumatológov, dermatológov, gastroenterológov a zástupcov pacientov.

Preskúmanie potvrdilo, že, v porovnaní s inými liekmi patriacimi do triedy inhibítorov TNF-alfa, liek Xeljanz zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárnych problémov, rakoviny, VTE, ťažkých infekcií a smrti v dôsledku akejkoľvek príčiny. EMA dospela k záveru, že tieto zistenia o bezpečnosti sa vzťahujú na všetky schválené použitia inhibítorov JAK pri chronických zápalových poruchách (reumatoidná artritída, psoriatická artritída, juvenilná idiopatická artritída, axiálna spondyloartritída, ulcerózna kolitída, atopická dermatitída a alopecia areata).

¹ Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (*Riziko kardiovaskulárnych ochorení a rakoviny pri používaní tofacitinibu pri reumatoidnej artritíde*). *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Informácie o lieku pre inhibítory JAK používané na liečbu chronických zápalových porúch sa budú aktualizovať novými odporúčaniami a upozoreniami. Okrem toho sa zodpovedajúcim spôsobom zreviduje vzdelávací materiál pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov.

Informácie pre pacientov

- Zistilo sa, že v porovnaní s inhibítormi TNF alfa inhibítory Janusovej kinázy (JAK), ktoré sa používajú na liečbu chronických zápalových porúch, zvyšujú riziko závažných kardiovaskulárnych problémov (ako je srdcový infarkt alebo mŕtvica), rakoviny, krvných zrazenín v pľúcach a hĺbkových žilách, závažných infekcií a smrti.
- Tieto inhibítory JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq a Jyseleca) sa používajú na liečbu jednej alebo viacerých z týchto chronických zápalových porúch: reumatoidná artritída, psoriatická artritída, juvenilná idiopatická artritída, axiálna spondyloartritída, ulcerózna kolitída, atopická dermatitída a alopecia areata.
- Ak máte 65 rokov alebo viac, máte zvýšené riziko závažných kardiovaskulárnych problémov alebo rakoviny, alebo ak fajčíte, alebo ste v minulosti dlho fajčili, tieto lieky vám majú byť predpísané len v prípade, že pre vás neexistujú vhodné alternatívy liečby.
- Ak máte určité rizikové faktory, váš lekár môže znížiť dávku inhibítora JAK alebo zmeniť liečbu v závislosti od zápalovej poruchy a inhibítora JAK, ktorý používate.
- Ak sa v ktorejkoľvek fáze liečby u vás vyskytne bolesť alebo zvieranie v hrudníku (ktoré sa môžu šíriť do ramien, čeľuste, krku a chrbta), dýchavičnosť, studený pot, točenie hlavy, náhle závraty, slabosť v ramenách a nohách alebo nezrozumiteľná reč, okamžite sa obráťte na svojho lekára.
- Pravidelne si kontrolujte pokožku a informujte svojho lekára, ak objavíte novotvary na koži.
- Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa liečby, obráťte sa na svojho lekára.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Z preskúmania EMA vyplýva, že v porovnaní s inhibítormi TNF-alfa sú inhibítory Janusovej kinázy (JAK) používané na liečbu chronických zápalových porúch (reumatoidná artritída, psoriatická artritída, juvenilná idiopatická artritída, axiálna spondylartritída, ulcerózna kolitída, atopická dermatitída a alopecia areata) spojené s vyšším rizikom závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE), venózneho tromboembólie (VTE), malignity, ťažkých infekcií a mortality z akejkoľvek príčiny.
- V preskúmaní sa zohľadnili konečné výsledky z otvoreného klinického skúšania (štúdia ORAL Surveillance)² inhibítora JAK Xeljanz (tofacitinib) u pacientov s reumatoidnou artritídou a kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, v ktorom sa zistilo vyššie riziko týchto udalostí pri použití lieku Xeljanz v porovnaní s inhibítormi TNF-alfa.
- Predbežné zistenia pozorovacej štúdie (B023) zahŕňajúcej ďalší inhibítor JAK, Olumiant (baricitinib), tiež poukazujú na zvýšené riziko MACE a VTE u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených liekom Olumiant v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF-alfa.

² Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (*Riziko kardiovaskulárnych ochorení a rakoviny pri používaní tofacitinibu pri reumatoidnej artritíde*). *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- EMA dospela k záveru, že identifikované riziká sa vzťahujú na všetky inhibítory JAK schválené na liečbu chronických zápalových porúch.
- Lieky (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq a Jyseleca) sa majú používať u ďalej uvedených pacientov iba vtedy, ak nie sú k dispozícii žiadne vhodné liečebné alternatívy: pacienti vo veku od 65 rokov, pacienti, ktorí fajčia alebo dlho fajčili, pacienti s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia alebo iných kardiovaskulárnych rizikových faktorov alebo pacienti s inými rakovinovými rizikovými faktormi. U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre VTE okrem tých, ktoré sú uvedené vyššie, sa odporúča postupovať obozretne.
- Ak sú u pacientov s týmito rizikovými faktormi potrebné inhibítory JAK, môže sa odporučiť nižšia dávka v závislosti od lieku, indikácie a špecifického rizikového faktora.
- Zdravotnícki pracovníci majú so svojimi pacientmi diskutovať o rizikách spojených s inhibítormi JAK.
- Odporúča sa, aby zdravotnícki pracovníci vykonávali pravidelné vyšetrenia kože svojich pacientov na kontrolu rakoviny kože, najmä u pacientov s rizikom rakoviny kože.
- Všetkým zdravotníckym pracovníkom, od ktorých sa očakáva, že budú tieto lieky predpisovať, bude zaslaný list s cieľom informovať ich o výsledku preskúmania. Úplné odporúčania pre liečbu budú uvedené v aktualizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku a vo vzdelávacom materiáli pre príslušné lieky.

Ďalšie informácie o liekoch

Predmetom tohto preskúmania sú inhibítory Janusovej kinázy: Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) a Xeljanz (tofacitinib). Tieto lieky sa používajú na liečbu niektorých chronických zápalových porúch (reumatoidná artritída, psoriatická artritída, juvenilná idiopatická artritída, axiálna spondyloartritída, ulcerózna kolitída, atopická dermatitída a alopecia areata). Liečivá v týchto liekoch účinkujú tak, že blokujú účinok enzýmov známych ako Janusove kinázy. Tieto enzýmy zohrávajú dôležitú úlohu v procese zápalu, ktorý sa vyskytuje pri týchto poruchách. Zablokovaním účinku uvedených enzýmov lieky pomáhajú zmierniť zápal a ďalšie príznaky týchto porúch.

Niektoré inhibítory JAK (Jakavi a Inrebic) sa používajú na liečbu myeloproliferatívnych porúch; preskúmanie nezahŕňalo tieto lieky. Preskúmanie sa netýkalo ani používania lieku Olumiant pri krátkodobej liečbe ochorenia COVID-19, ktorú v tom čase EMA [posudzovala](#).

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie inhibítorov JAK pri liečbe zápalových porúch sa začalo na žiadosť Európskej komisie (EK) podľa [článku 20 nariadenia \(ES\) č. 726/2004](#).

Preskúmanie vykonal Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), ktorý zodpovedá za hodnotenie otázok bezpečnosti humánných liekov a ktorý 27. októbra 2022 vydal súbor odporúčaní. Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý zodpovedá za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie a ktorý prijal stanovisko agentúry. Po ďalšom preskúmaní svojho odporúčania z októbra 2022 vydal výbor PRAC 12. januára 2023 aktualizáciu s cieľom ďalej zosúladiť odporúčania týkajúce sa dávkovania pre lieky, ktorých sa postup týka. Zmenené odporúčania výboru PRAC boli zaslané výboru CHMP, ktorý prijal stanovisko agentúry. Stanovisko

výboru CHMP bolo postúpené Európskej komisii, ktorá 10. marca 2023 vydala konečné právne záväzné rozhodnutie platné vo všetkých členských štátoch EÚ.