



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2023. gada 10. marts
EMA/142279/2023

EMA apstiprina pasākumus, kas veicami, lai mazinātu smagu blakusparādību risku, lietojot Janus kināzes inhibitorus hronisku iekaisuma slimību ārstēšanai.

EMA Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) 2023. gada 23. janvārī apstiprināja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (PRAC) ieteiktos pasākumus, lai mazinātu nopietnu blakusparādību risku, lietojot Janus kināzes (JAK) inhibitorus, ko lieto vairāku hronisku iekaisuma slimību ārstēšanai. Šīs blakusparādības ietver sirds un asinsvadu slimības, asins recekļus, vēzi un nopietnas infekcijas.

Šīs zāles jālieto šādiem pacientiem tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas: pacientiem vecumā no 65 gadiem, pacientiem, kuriem ir paaugstināts smagu sirds un asinsvadu traucējumu risks (piemēram, sirdslēkme vai insults), tiem, kuri smēķē vai ir to darījuši ilgu laiku iepriekš, un tiem, kuriem ir paaugstināts vēža risks.

JAK inhibitori jālieto piesardzīgi pacientiem ar citiem, iepriekš neminētiem asins recekļu veidošanās riska faktoriem plaušās un dziļajās vēnās (vēnu trombembolija, VTE). Turklāt, ja iespējams, devas jāsamazina tām pacientu grupām, kurām ir VTE, vēža vai nopietnu sirds un asinsvadu slimību risks.

Ieteikumi tiek sniegti pēc pieejamo datu pārskatīšanas, tostarp¹ JAK inhibitora *Xeljanz* (tofacitiniba) klīniskā pētījuma galīgie rezultāti un novērojuma rakstura pētījuma sākotnējie konstatējumi saistībā ar *Olumiant*. Pārskatā bija iekļauts arī reimatologu, dermatologu, gastroenterologu un pacientu pārstāvju ekspertu grupas ieteikumi.

Pārskatīšanā tika apstiprināts, ka *Xeljanz* paaugstina nopietnu kardiovaskulāro traucējumu, vēža, VTE, nopietnu infekciju un nāves risku jebkāda iemesla dēļ, salīdzinot ar zālēm, kas pieder pie *TNF*-alfa inhibitoru grupas. EMA tagad ir secinājusi, ka šie drošuma konstatējumi attiecas uz visiem apstiprinātajiem JAK inhibitoru lietošanas veidiem hronisku iekaisuma slimību gadījumā (reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, juvenilā idiopātiskā artrīta, aksiālā spondilartrīta, čūlainā kolīta, atopiskā dermatīta un perēkļveida alopēcijas).

Informācija par JAK inhibitoriem, ko lieto hronisku iekaisuma traucējumu ārstēšanai, tiks atjaunināta ar jauniem ieteikumiem un brīdinājumiem. Turklāt tiks attiecīgi pārskatīti izglītojošie materiāli pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem.

¹ Ytterberg SR, et al. Kardiovaskulārais un vēža risks, lietojot tofacitinibu reimatoīdā artrīta gadījumā. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Informācija pacientiem

- Ir konstatēts, ka Janus kināzes (JAK) inhibitori, ko lieto hronisku iekaisuma traucējumu ārstēšanai, palielina nopietnu kardiovaskulāro traucējumu (piemēram, sirdslēkmes vai insulta), vēža, trombu veidošanās plaušās un dziļajās vēnās, smagu infekciju un nāves risku, salīdzinot ar *TNF alfa* inhibitoriem.
- Šos JAK inhibitorus (*Xeljanz*, *Cibinqo*, *Olumiant*, *Rinvoq* un *Jyseleca*) lieto, lai ārstētu vienu vai vairākus no šādiem hroniskiem iekaisuma traucējumiem: reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, juvenīlo idiopātisko artrītu, aksiālo spondiloartrītu, čūlaino kolītu, atopisko dermatītu un perēkļveida alopēciju.
- Ja jums ir 65 gadi vai vairāk, jums ir paaugstināts risks saslimt ar nopietnām sirds un asinsvadu slimībām vai vēzi vai ja smēķējat vai esat to darījis ilgu laiku iepriekš, šīs zāles jums jāizraksta tikai tad, ja jums nav piemērotu ārstēšanas alternatīvu.
- Ja Jums ir noteikti riska faktori, ārsts var samazināt JAK inhibitora devu vai mainīt ārstēšanu atkarībā no Jūsu iekaisuma slimībām un JAK inhibitora, ko lietojat.
- Ja jebkurā ārstēšanas posmā Jums rodas sāpes krūtīs vai spiediena sajūta (kas var izplatīties uz rokām, žokli, kaklu un muguru), elpas trūkums, auksti sviedri, neskaidra sajūta galvā, pēkšņs reibonis, roku un kāju vājums vai neskaidra runa, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.
- Periodiski pārbaudiet ādu un informējiet ārstu, ja pamanāt uz ādas jaunus veidojumus.
- Ja jums ir jautājumi par ārstēšanu, sazinieties ar ārstu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- EMA pārskatā ir konstatēts, ka, salīdzinot ar TNF-alfa inhibitoriem, Janus kināzes (JAK) inhibitori, ko lieto hronisku iekaisuma slimību (reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, aksiālā spondiloartrīta, čūlainā kolīta, atopiskā dermatīta un perēkļveida alopēcijas) ārstēšanai, ir šādi: saistīta ar lielāku nopietnu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*MACE*), venozās trombembolijas (*VTE*), ļaundabīgo audzēju, nopietnu infekciju un visu cēloņu mirstības risku.
- Pārskatīšanā tika iekļauti galīgie rezultāti no JAK inhibitora *Xeljanz* (tofacitiniba) atklātā klīniskā pētījuma (*ORAL Surveillance* pētījuma)² pacientiem ar reimatoīdo artrītu un kardiovaskulārā riska faktoriem, kuriem bija augstāks šo notikumu risks, lietojot *Xeljanz*, nekā pacientiem ar *TNF-alfa* inhibitoriem.
- Arī sākotnējie konstatējumi novērošanas pētījumā (B023), kurā iesaistīts vēl viens JAK inhibitors *Olumiant* (baricitinibs), liecina par paaugstinātu *MACE* un *VTE* risku pacientiem ar reimatoīdo artrītu, ko ārstē ar *Olumiant*, salīdzinājumā ar pacientiem, kurus ārstē ar TNF-alfa inhibitoriem.
- EMA secināja, ka konstatētais risks attiecas uz visiem JAK inhibitoriem, kas apstiprināti hronisku iekaisuma slimību ārstēšanai.
- Šīs zāles (*Xeljanz*, *Cibinqo*, *Olumaint*, *Rinvoq* un *Jyseleca*) ir jālieto tikai šādiem pacientiem, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas: pacientiem vecumā no 65 gadiem, tiem, kuri ir vai agrāk bija smēķētāji, kuriem ir aterosklerotiska kardiovaskulārā slimība vai citi sirds un asinsvadu

² Ytterberg SR, et al. Kardiovaskulārais un vēža risks, lietojot tofacitinibu reimatoīdā artrīta gadījumā. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

riska faktori, vai pacientiem ar ļaundabīgas saslimšanas risku. Piesardzīga lietošana ir ieteicama arī pacientiem ar zināmiem *VTE* riska faktoriem, kas nav minēti iepriekš.

- Ja pacientiem ar šiem riska faktoriem ir nepieciešami JAK inhibitori, atkarībā no zālēm, indikācijas un konkrētā riska faktora var ieteikt mazāku devu.
- Veselības aprūpes speciālistiem ar saviem pacientiem ir jāapspriež ar JAK inhibitoriem saistītie riski.
- Veselības aprūpes speciālistiem ir ieteicams periodiski veikt pacientu ādas apskati, lai pārbaudītu, vai nav saslimšanas ar ādas vēzi, īpaši pacientiem ar ādas vēža risku.
- Visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu izrakstīt šīs zāles, tiks nosūtīta vēstule, lai informētu viņus par pārskatīšanas rezultātiem. Atjaunotajā zāļu aprakstā un attiecīgo zāļu izglītojošajā materiālā tiks iekļauti pilnīgi ieteikumi par ārstēšanu.

Papildinformācija par zālēm

Janus kināzes inhibitori, uz kuriem attiecas šī pārskatīšana, ir *Cibinqo* (abrocitinibs), *Jyseleca* (filgotinibs), *Olumiant* (baricitinibs), *Rinvoq* (upadacitinibs) un *Xeljanz* (tofacitinibs). Šīs zāles lieto, lai ārstētu vairākus hroniskus iekaisuma traucējumus (reimatoīdo artrītu, psoriātisko artrītu, juvenīlo idiopātisko artrītu, aksiālo spondiloartrītu, čūlaino kolītu, atopisko dermatītu un perēkļveida alopēciju). Šo zāļu aktīvās vielas darbojas, bloķējot enzīmu, kas pazīstami kā Janus kināzes, darbību. Šiem enzīmiem ir svarīga nozīme iekaisuma procesā, kas veidojas šo traucējumu gadījumā. Bloķējot šo enzīmu darbību, zāles palīdz mazināt iekaisumu un citus šo traucējumu simptomus.

Daži JAK inhibitori (*Jakavi* un *Inrebic*) tiek lietoti mieloproliferatīvu traucējumu ārstēšanai. Pārskatā šīs zāles nebija iekļautas. Pārskatā netika iekļauta arī informācija par *Olumiant* lietošanu Covid-19 īstermiņa ārstēšanā, ko [EMA](#) tajā laikā vērtēja.

Vairāk par procedūru

JAK inhibitoru izvērtēšana iekaisuma slimību ārstēšanā tika uzsākta pēc Eiropas Komisijas (EK) pieprasījuma saskaņā ar [Regulas \(EK\) Nr. 726/2004 20. pantu](#).

Pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja, kura 2022. gada 27. oktobrī sagatavoja ieteikumu kopumu. *PRAC* sagatavotie ieteikumi tika nosūtīti Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), kas ir atbildīga par cilvēku lietošanai paredzēto zāļu jautājumiem un kas pieņēma aģentūras atzinumu. Pēc savu 2022. gada oktobra ieteikumu papildu pārskatīšanas *PRAC* 2023. gada 12. janvārī izdeva atjauninājumu, lai vēl vairāk saskaņotu devu ieteikumus zālēm, uz kurām attiecas procedūra. *PRAC* pārskatītos ieteikumus nosūtīja *CHMP*, kas pieņēma Aģentūras atzinumu. *CHMP* atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas 2023. gada 10. martā izdeva visās Eiropas Savienības dalībvalstīs juridiski saistošu galīgo lēmumu.