



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10. marec 2023
EMA/142279/2023

Agencija EMA potrdila ukrepe za zmanjšanje tveganja resnih neželenih učinkov zaviralcev Janusove kinaze pri zdravljenju kroničnih vnetnih bolezni

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji EMA je 23. januarja 2023 potrdil ukrepe, ki jih je priporočil Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) za zmanjšanje tveganja resnih neželenih učinkov zaviralcev Janusove kinaze (JAK), ki se uporabljajo za zdravljenje številnih kroničnih vnetnih bolezni. Ti neželeni učinki vključujejo bolezni srca in ožilja, krvne strdke, rakava obolenja in resne okužbe.

Ta zdravila se smejo pri naslednjih bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo drugih primernih možnosti zdravljenja: pri bolnikih, starejših od 65 let, bolnikih s povečanim tveganjem za hude srčno-žilne težave (kot sta srčni napad ali možganska kap), bolnikih, ki kadijo ali so v preteklosti kadili, in bolnikih s povečanim tveganjem za nastanek raka.

Zaviralce Janusove kinaze je treba uporabljati previdno pri bolnikih z dejavniki tveganja za krvne strdke v pljučih in globokih venah (vensko trombembolijo, VTE), ki niso navedeni zgoraj. Poleg tega je treba po možnosti zmanjšati odmerke pri skupinah bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za vensko trombembolijo, raka ali hujše srčno-žilne težave.

Priporočila sledijo pregledu razpoložljivih podatkov, vključno s končnimi rezultati kliničnega preskušanja¹ zaviralca Janusove kinaze, zdravila Xeljanz (tofacitiniba), in predhodnimi ugotovitvami iz opazovalne študije, ki je vključevala zdravilo Olumiant. Pregled je vključeval tudi nasvet strokovne skupine revmatologov, dermatologov, gastroenterologov in predstavnikov bolnikov.

Pregled je potrdil, da v primerjavi z zdravili, ki spadajo v razred zaviralcev TNF-alfa, zdravilo Xeljanz poveča tveganje za hujše srčno-žilne težave, rakava obolenja, vensko trombembolijo, resne okužbe in smrt zaradi katerega koli vzroka. Agencija EMA je zaključila, da te ugotovitve glede varnosti veljajo za vse odobrene uporabe zaviralcev JAK pri kroničnih vnetnih boleznih (revmatoidnem artritisu, psoriatičnem artritisu, juvenilnem idiopatskem artritisu, aksialnem spondiloartritisu, ulceroznem kolitisu, atopijskem dermatitisu in alopeciji).

¹ Ytterberg SR et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Tveganje za srčno-žilne bolezni in rakava obolenja pri uporabi tofacitiniba za zdravljenje revmatoidnega artritisa). *New Engl J Med* 2022;386(4):316–326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



Informacije o zdravilu za zaviralce JAK, ki se uporabljajo za zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni, bodo posodobljene z novimi priporočili in opozorili. Poleg tega bo ustrezno popravljeno izobraževalno gradivo za bolnike in zdravstvene delavce.

Informacije za bolnike

- Ugotovili so, da zaviralci Janusove kinaze (JAK), ki se uporabljajo za zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni, v primerjavi z zaviralci TNF-alfa povečajo tveganje za hujše srčno-žilne težave (kot sta srčni napad ali možganska kap), rakava obolenja, krvne strdke v pljučih in globokih venah, resne okužbe in smrt.
- Ti zaviralci JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq in Jyseleca) se uporabljajo za zdravljenje ene ali več naslednjih kroničnih vnetnih bolezni: revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, aksialnega spondiloartritisa, ulceroznega kolitisa, atopijskega dermatitisa in alopecije areata.
- Če ste stari 65 let ali več, imate povečano tveganje za hujše srčno-žilne težave ali nastanek raka ali če kadite oziroma ste kadili dlje časa v preteklosti, se vam lahko ta zdravila predpišejo samo, če za vas ni na voljo drugih ustreznih možnosti zdravljenja.
- Če imate določene dejavnike tveganja, vam bo zdravnik glede na vašo vnetno bolezen in vrsto zaviralca Janusove kinaze, ki ga trenutno jemljete za zdravljenje, morda njegov odmerek zmanjšal ali zdravljenje prekinil.
- Če se na kateri koli stopnji zdravljenja pojavijo bolečina ali stiskanje v prsih (ki se lahko razširi v roke, čeljust, vrat in hrbet), kratka sapa, hladen pot, omotičnost, nenadna omotica, šibkost rok in nog ali nerazličen govor, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Kožo redno pregledujte in obvestite zdravnika, če opazite nove tvorbe na koži.
- Če imate kakršna koli vprašanja o zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Pregled agencije EMA je pokazal, da so v primerjavi z zaviralci TNF-alfa zaviralci Janusove kinaze (JAK), ki se uporabljajo za zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni (revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, aksialnega spondiloartritisa, ulceroznega kolitisa, atopijskega dermatitisa in alopecije areata), povezani z večjim tveganjem za hude neželene srčno-žilne dogodke (MACE), vensko trombembolijo (VTE), malignost, resne okužbe in smrtnost zaradi vseh teh vzrokov.
- Pregled je vključeval končne rezultate odprtega kliničnega preskušanja (študijo ORAL Surveillance)² zaviralca JAK Xeljanz (tofacitiniba) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in srčno-žilnimi dejavniki tveganja, v okviru katerega so ugotovili večje tveganje za pojav teh dogodkov pri uporabi zdravila Xeljanz kot pri zaviralcih TNF-alfa.
- Predhodni izsledki opazovalne študije (B023), ki je vključevala drug zaviralec JAK, zdravilo Olumiant (baricitinib), kažejo tudi na povečano tveganje za hude neželene srčno-žilne dogodke in vensko trombembolijo pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Olumiant, v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z zaviralci TNF-alfa.

² Ytterberg SR et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis (Tveganje za srčno-žilne bolezni in rakava obolenja pri uporabi tofacitiniba za zdravljenje revmatoidnega artritisa). *New Engl J Med* 2022;386(4):316–326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

- Agencija EMA je zaključila, da ugotovljena tveganja veljajo za vse zaviralce JAK odobrene za zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni.
- Ta zdravila (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq in Jyseleca) se smejo pri naslednjih bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo drugega primerne nadomestnega zdravljenja: pri bolnikih, starejših od 65 let, pri sedanjih in preteklih dolgotrajnih kadicah, pri tistih z anamnezo aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja ali pri tistih z drugimi dejavniki tveganja za nastanek raka. Previdnost se priporoča tudi pri bolnikih z drugimi znanimi dejavniki tveganja za pojav venske tromboembolije, poleg tistih, ki so navedeni zgoraj.
- Če so pri bolnikih s temi dejavniki tveganja potrebni zaviralci JAK, se lahko priporoči manjši odmerek, odvisno od zdravila, indikacije in posameznega dejavnika tveganja.
- Zdravstveni delavci se morajo s svojimi bolniki pogovoriti o tveganjih, povezanih z zaviralci JAK.
- Priporočljivo je, da zdravstveni delavci redno pregledujejo kožo svojih bolnikov, da preverijo, ali se je pojavil kožni rak, zlasti pri bolnikih s tveganjem za nastanek kožnega raka.
- Vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali ta zdravila, bodo prejeli dopis z obvestilom o izidu pregleda. Celotna priporočila glede zdravljenja bodo vključena v posodobljen povzetek glavnih značilnosti zdravila in izobraževalno gradivo za zadevna zdravila.

Več o teh zdravilih

Zaviralci Janusove kinaze, ki so predmet tega pregleda, so zdravila Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib) in Xeljanz (tofacitinib). Ta se uporabljajo za zdravljenje številnih kroničnih vnetnih bolezni (ravmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, aksialnega spondiloartritisa, ulceroznega kolitisa, atopičnega dermatitisa in alopecije areata). Učinkovine v teh zdravilih delujejo tako, da zavirajo delovanje encimov, znanih kot Janusove kinaze. Ti encimi imajo pomembno vlogo pri vnetnem procesu, ki se pojavi pri teh boleznih. Zdravila z zaviranjem delovanja teh encimov pomagajo zmanjšati vnetje in druge simptome teh bolezni.

Nekateri zaviralci JAK (zdravila Jakavi in Inrebic) se uporabljajo za zdravljenje mieloproliferativnih motenj; ti dve zdravili nista bili vključeni v pregled. Pregled prav tako ni vključeval uporabe zdravila Olumiant pri kratkotrajnem zdravljenju covid-19, ki ga je takrat [ocenjevala](#) agencija EMA.

Več o postopku

Pregled zaviralcev JAK pri zdravljenju vnetnih bolezni se je začel na zahtevo Evropske komisije (EK) v skladu s [členom 20 Uredbe \(ES\) št. 726/2004](#).

Opravi ga je Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), tj. odbor, pristojen za ocenjevanje varnostnih vprašanj za zdravila za uporabo v humani medicini, ki je 27. oktobra 2022 izdal sklop priporočil. Priporočila odbora PRAC so bila poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), odgovornemu za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije. Po nadaljnjem pregledu priporočila iz oktobra 2022 je odbor PRAC 12. januarja 2023 izdal posodobitev za nadaljnjo uskladitev priporočil o odmerjanju za zdravila, na katera se nanaša postopek. Revidirana priporočila odbora PRAC so bila poslana odboru CHMP, ki je sprejel mnenje agencije. Mnenje odbora CHMP je bilo predloženo Evropski komisiji, ki je 10. marca 2023 izdala končni pravno zavezujoč sklep, ki velja za vse države članice EU.