

# Analiza sigurnosnog profila JAK inhibitora na temelju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave

---

Pavlinović, Lora

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:806801>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**DIPLOMSKI RAD**

**LORA PAVLINOVIĆ**

**ZAGREB, 2022.**

Lora Pavlinović

**Analiza sigurnosnog profila JAK inhibitora na temelju  
zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakovigilancija i farmakoepidemiologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Nikice Mirkošević Skvrce.

*Ovim putem želim zahvaliti dragoj mentorici, doc. dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce, na stručnom vodstvu i pruženoj prilici za izradu ovog rada.*

*Hvala mojim prijateljicama, prijateljima i Hrvoju što su vjerovali u mene. Dijeliti uspjehe, sreću i vrijeme s vama - prava je blagodat. Hvala vam što postojite.*

*Veliko hvala i mojim Lemcima koji su Zagreb učinili mojim drugim domom.*

*Najveće hvala mojim roditeljima koji su sve moje želje preveli u stvarnost, a čine to i dan danas.*

*Znajte da ste oduvijek bili i biti ćete moja najveća unutarnja snaga i motivacija. Mama i tata, nadam se da ste ponosni!*

*A meni, kao ponosnoj starijoj sestri, ne preostaje ništa drugo već posvetiti ovaj rad svojoj mlađoj braći, Ivanu i Roku.*

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1 Janus (JAK) kinaze.....	1
1.2. Građa Janus kinaza.....	2
1.3. JAK/STAT put.....	3
1.4. Inhibitori Janus kinaza.....	6
1.5. Selektivnost pojedinih agensa.....	9
1.6. Mjere opreza.....	12
1.7. Sigurnosni profil JAK inhibitora.....	13
1.8. Farmakovigilancija.....	20
1.9. Mjere minimizacije rizika.....	21
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	24
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	26
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	29
4.1. Rezultati.....	29
4.1.1. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema vrsti prijavitelja.....	31
4.1.2. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema životnoj dobi.....	32
4.1.3. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema spolu pacijenata.....	33
4.1.4. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema ozbiljnosti.....	34
4.1.5. Najčešće prijavljene nuspojave (PT) JAK inhibitora.....	36
4.1.6. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema klasifikaciji organskih sustava (SOC).....	37
4.1.7. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema istodobno primijenjenim lijekovima, odnosno koruspektnim /lijekovima koji mogu dovesti do interakcije.....	38
4.1.8. Najčešće prijavljene nuspojave na JAK inhibitor baricitinib.....	39
4.1.9. Najčešće prijavljene nuspojave na JAK inhibitor tofacitinib.....	40
4.1.10. Najčešće prijavljene nuspojave na JAK inhibitor upadacitinib.....	41

4.2. Rasprava.....	42
<b>5. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>47</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>49</b>
<b>7. SAŽETAK / SUMMARY.....</b>	<b>57</b>
7.1. Sažetak.....	57
7.2. Summary.....	58

# 1. UVOD

## 1.1 Janus (JAK) kinaze

Janus kinaze (JAK) su obitelj unutarstaničnih proteinskih tirozin kinaza (TYK) koje se vežu za citokinske receptore tipa 1 i tipa 2 te na taj način posreduju stanični odgovor na brojne citokine i faktore rasta. Citokini i faktori rasta su peptidni posrednici koji sudjeluju u rastu i razvoju stanica, imunosnoj obrani, kao i bolestima posredovanim imunosnim sustavom. Mnogi receptori koji aktiviraju imunosne stanice aktiviraju se fosforilacijom koju vrše TYK proteini (Ghoreschi i sur., 2010). Janus kinaze smještene su unutar citoplazme, vezane za citoplazmatski dio transmembranskih citokinskih receptora. Obzirom na njihovu blisku povezanost sa prethodno spomenutim receptorima, obično su lokalizirane na endosomima i plazmatskoj membrani (Cohen i Reddy, 2021). Naspram ostalih receptora, čije unutarstanične domene posjeduju kinaznu ili drugu enzimski aktivnu domenu, citokinski receptori ne posjeduju takve domene. Zbog toga je citoplazmatska domena citokinskih receptora tipa 1 i tipa 2 konstitutivno udružena s JAK-ovima. Janus kinaze su fosfotransferaze koje, jednom aktivirane vezanjem citokina, kataliziraju prijenos fosfatne skupine ATP-a na supstrat; citokinski receptor. Fosforilacija receptora omogućuje vezanje signalnih molekula STAT, koje također bivaju fosforilirane te se signal prenosi do stanične jezgre (Cohen i Reddy, 2021).

Postoje četiri izoforme Janus kinaza – JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2. U sisavaca, JAK1, JAK2 i TYK2 su sveprisutno eksprimirani, dok je ekspresija JAK3 ograničena na hematopoetske stanice i strogo regulirana (Cohen i Reddy, 2021).

## 1.2. Građa Janus kinaza

JAK-ovi su izgrađeni od 1100 i više aminokiselina što ih čini relativno velikim proteinima, stoga ne čudi da je i danas njihova trodimenzionalna struktura nepoznata. Primarna struktura sastoji se od sedam definiranih homolognih regija koje se nazivaju domene Janusove homologije 1 do 7 (JH1-7) (Yamaoka, 2004).



**Slika 1.** Prikaz primarne strukture Janus kinaza (preuzeto i prilagođeno iz Kisseleva i sur., 2002).

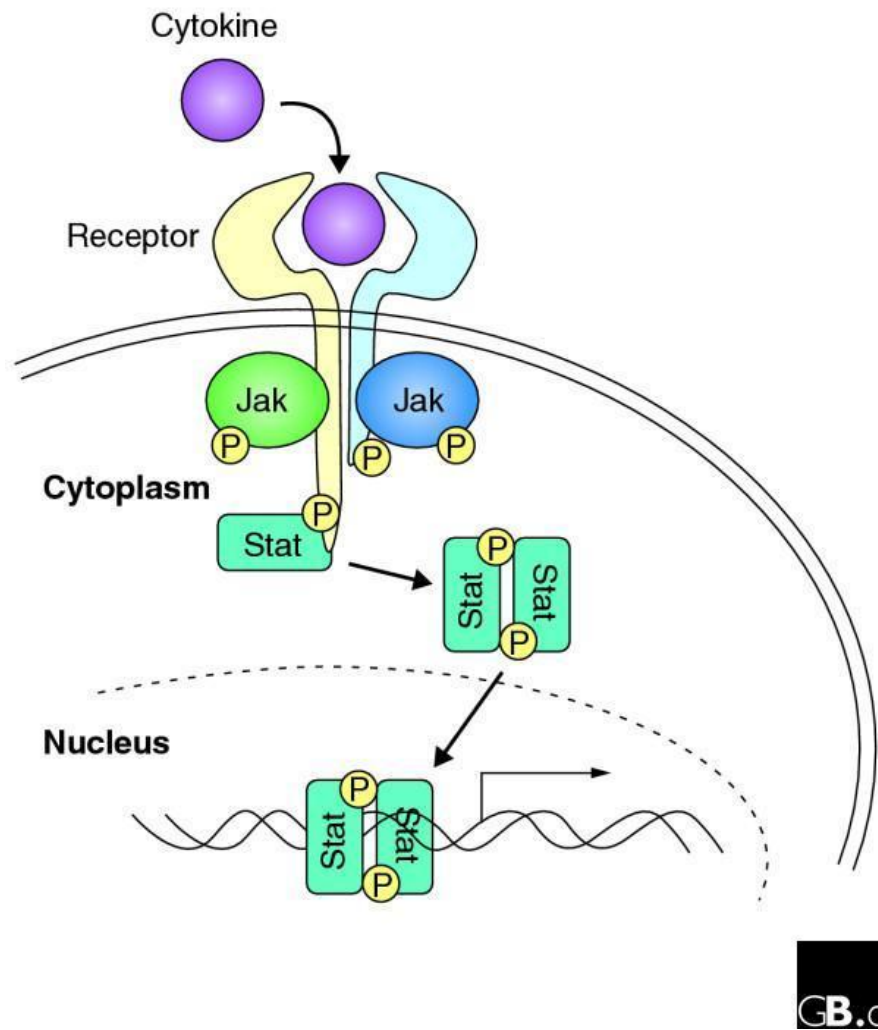
JH1 je kinazna domena važna za enzimsku aktivnost JAK-a s karakteristikama tirozin kinaze - sadrži konzervirane tirozinske (Tyr) ostatke potrebne za aktivaciju enzima. Fosforilacija tirozinskih ostataka dovodi do konformacijske promjene JAK proteina čime se olakšava vezanje supstrata. JH2 je "pseudokinazna domena" koja je strukturno slična tirozin kinazi i bitna je za njenu normalnu aktivnost, no nedostaje joj enzimska aktivnost. Ova domena može biti uključena u regulaciju aktivnosti JH1. JH3 i JH4 domene dijele homologiju s Src-2-homolognim (SH-2) domenama te olakšavaju vezanje za citokinski receptor. Amino terminalni (NH<sub>2</sub>) kraj (JH4-JH7) JAK proteina također posreduje vezanje na citokinske receptore i/ili druge kinaze, a zove se FERM domena (Yamaoka, 2004).



### 1.3. JAK/STAT put

Citokini i interferoni sekrecijski su proteini koji reguliraju širok spektar staničnog funkcioniranja u limfnom i hematopoetskom sustavu. Ovi faktori stimuliraju proliferaciju, diferencijaciju, stanično preživljavanje i otpornost prema patogenu. Iako je poznato da citokini aktiviraju nekoliko signalizacijskih puteva koji posreduju ove bitne funkcije, jedan od njih, JAK-STAT put, naglasak je ovog poglavlja (Warren i O'Shea, 1998).

JAK-STAT, evolucijski očuvan signalni put, mogu aktivirati citokini, interferoni i faktori rasta, a vanstanični se signal vrlo rapidno prenosi do jezgre (O'Shea i sur., 2015; Warren i O'Shea, 1998). Citokinske receptore dijelimo na klasu I i klasu II na temelju strukturnih sličnosti njihovih liganada i receptorskih sekvenci. Citokini potiču signalizaciju vezanjem za skup transmembranskih receptora, proces pokrenut ili de novo dimerizacijom ovih receptora ili konformacijskim preuređivanjem postojećih neaktivnih dimera receptora (Brooks i sur., 2014; Moraga i sur., 2015). Nastanak funkcionalnog kompleksa citokin – receptor rezultira aktivacijom i trans-fosforilacijom Janus kinaza (Ghoreschi i sur., 2009). Aktivirani JAK-ovi fosforiliraju tirozinske ostatke unutarstaničnih domena citokinskih receptora što služi kao vezno mjesto za transkripcijski faktor STAT (engl. *members of the signal transducer and activator of transcription*) (Haan i sur., 2006). Sisavci posjeduju sedam članova obitelji aktivatora transkripcije – STAT 1-4, 5a, 5b i 6 (O'Shea i sur., 2015). STAT molekule su latentni citosolni transkripcijski faktori koji, jednom aktivirani fosforilacijom ostataka Tyr putem JAK-a, dimeriziraju i translociraju u jezgru gdje vežu specifične regije DNA te tako moduliraju ekspresiju ciljnih gena (Warren i O'Shea, 1998). Stanični odgovor na JAK/STAT može biti proliferacija, diferencijacija, migracija, apoptoza i preživljavanje stanica (Cohen i Reddy, 2021).



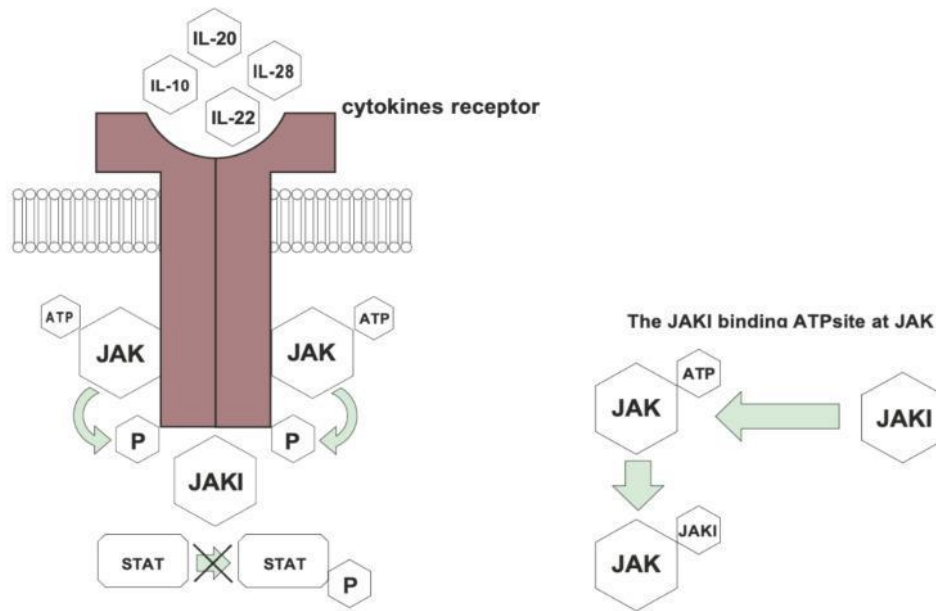
**Slika 2.** Prikaz signalizacije citokina (preuzeto i prilagođeno iz Yamaoka i sur., 2004).

JAK/STAT	Signaliziranje preko ...	Povezanost gena s bolesti u ljudi
JAK1	IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IFN $\alpha/\beta$ , IFN $\gamma$	Akutna limfoblastična leukemija, akutna mijeloblastična leukemija, zloćudni tumori solidnih organa
JAK2	IFN $\gamma$ , IL-3, IL-5, GM-CSF, EPO, TPO, G-CSF, GH, leptin	Policitemija vera, mijelofibroza, esencijalna trombocitoza, akutni i kronični hematološki maligniteti
JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	Teška kombinirana imunodeficijencija (SCID), Jacobsen sindrom
TYK2	IFN $\alpha/\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-12, IL-23	Primarne imunodeficijencije
STAT1	Svi interferoni	Osjetljivost na virusne i bakterijske infekcije, kronična mukokutana kandidijaza
STAT2	Interferoni tipa I	Osjetljivost na virusne mutacije
STAT3	IL-6 i drugi gp130 citokini	Hiper IgE sindrom, LGL leukemija, Chronova bolest, psorijaza
STAT4	IL-12, IL-23, interferoni tipa I	Reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus
STAT5a / STAT5b	IL-2, EPO, TPO, GM-CSF, GH, IL-7	Autoimunost, imunodeficijencije, patuljasti rast, LGL leukemija
STAT6	IL-4, IL-13	Astma, atopija, povišene razine IgE

**Tablica 1.** JAK-ovi i STAT-ovi s pridruženim citokinima i fenotipovima (preuzeto i prilagođeno iz O'Shea i sur., 2015; Cohen i Reddy, 2021).

#### **1.4. Inhibitori Janus kinaza**

Obzirom na povezanost JAK/STAT signalizacije s autoimunim i malignim bolestima, ne iznenađuje da je ovaj put postao atraktivna terapijska meta (O'Shea i sur., 2015). Terapija polazi od činjenice da se učinak citokina na ciljnu stanicu može blokirati na unutarstaničnoj razini, inhibicijom provođenja signala od membranskog receptora do jezgre (Deon i sur., 2001). Lijekovi koji targetiraju JAK/STAT put zovu se inhibitori Janus kinaza. JAK inhibitori su mali, oralno aktivni lijekovi koji spadaju u ciljne sintetičke lijekove koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti (tsDMARD). Suprimiraju više signalnih puteva za razliku od bioloških DMARD koji ciljaju specifične citokine, receptore citokina ili druge molekule sa stanične površine. JAK inhibitori vežu se reverzibilno ili ireverzibilno za JAK proteine unutar stanica, čime posljedično sprječavaju fosforilaciju tirozinskih ostataka citokinskih receptora (Cohen i Reddy, 2021). Vežu se u aktivnu konformaciju enzima te blokiraju vezanje ATP-a u vezni džep katalitičke domene čime je fosforilacija onemogućena (Damsky i sur., 2020). Kao rezultat toga, citokinski receptor ili receptor za faktor rasta ne uspijeva aktivirati STAT molekulu (Dowty i sur., 2019). Sukladno tome, JAK inhibitori ponekad se nazivaju i JAK/STAT inhibitori (Cohen i Reddy, 2021).



**Slika 3.** Mehanizam djelovanja inhibitora Janus kinaza (preuzeto i prilagođeno iz Śluczanska-Głabowska i sur., 2021).

Utvrđene i istražene indikacije za uporabu JAK inhibitora podrazumijevaju nekoliko oblika artritisa u odraslih i djece, primjerice reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis ili spondiloartritis, ali i druge upalne bolesti poput atopijskog dermatitisa ili upalnih bolesti crijeva. Koriste se i u liječenju hematoloških poremećaja poput mijelofibroze, policitemije vere i bolesti transplantata protiv domaćina (Cohen i Reddy, 2021).

<b>Aktivna tvar</b>	<b>Lijek</b>	<b>Godina odobrenja</b>
Ruksolitinib	Jakavi	2012.
Baricitinib	Olumiant	2017.
Tofacitinib	Xeljanz	2017.
Upadacitinib	Rinvoq	2019.
Filgotinib	Jyseleca	2020.
Abrocitinib	Cibinqo	2021.

**Tablica 2.** Trenutno odobreni JAK inhibitori u Republici Hrvatskoj (preuzeto i prilagođeno s <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>).

## 1.5. Selektivnost pojedinih agensa

Postoje četiri izoforme Janus kinaza:

JAK1 - Važan je za citokinsku signalizaciju upale.

JAK2 - Važan je za sazrijevanje eritrocitne loze.

JAK3 - Važan za imunološki nadzor odnosno aktivaciju, funkciju i proliferaciju limfocita.

TYK2 - Olakšava signalizaciju za neke citokine poput IL-12, IL-23 i IFN tipa 1 (Cohen i Reddy, 2021).

JAK inhibitori (JAKi) blokiraju određene članove obitelji Janus kinaza te na taj način ostvaruju svoj protuupalni učinak. Svaki JAKi vezuje i blokira sve članove JAK obitelji, ali uz slabiji ili jači afinitet za određenog člana obitelji. Vezivanje je reverzibilno i prolazno te zbog farmakokinetike lijekova traje samo nekoliko sati tijekom dana. Lijekovi se brzo peroralno apsorbiraju i imaju kratko poluvrijeme života.

### *Tofacitinib*

Tofacitinib je prvi ispitivani selektivni Jak inhibitor, kasnije odobren na ljudima. Početni razlog njegova razvoja bila je bitna funkcija JAK3 u limfocitima. JAK3 je bio atraktivan terapijski cilj jer nedostatak ne utječe na neimunodne organe ili tkiva, što je ukazivalo da bi profil štetnih učinaka selektivnog inhibitora mogao biti povoljan. Kasnije je otkriveno da inhibira i učinak JAK1 te u manjoj mjeri JAK2 (O'Shea i sur., 2015). Inhibicijom JAK3 inhibira se učinak citokina IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 i IL-21, a inhibicijom JAK1 inhibira učinak IL-6, interferona tipa 1 i IFN $\gamma$ . Komercijalno je dostupan u obliku oralne otopine i tableta s trenutnim ili produljenim oslobađanjem (Cohen i Reddy, 2021).

Indikacije za koje je odobren uključuju reumatoidni, psorijatični i juvenilni idiopatski artritis, kao i ulcerozni kolitis (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz/>).

### *Baricitinib*

Baricitinib reverzibilno inhibira JAK1 i JAK2, umjereno TYK2, a JAK3 skromno (McInnes i sur., 2019; Fridman i sur., 2010). Inhibicijom JAK1 inhibira se učinak IL-1, IL-6, interferona tipa 1 i IFN $\gamma$ , dok se inhibicijom JAK2 inhibiraju čimbenici rasta eritropoetin, trombopoetin i stimulacijski faktor kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF). U Europi je dostupan za liječenje reumatoidnog artritisa, atopijskog dermatitisa i kronične mukokutane kandidijaze, a pod istragom je za liječenje autoinflamatornih bolesti posredovanih interferonima te sistemskog eritematoznog lupusa (Cohen i Reddy, 2021).

Uz imunomodulacijski učinak, baricitinib potencijalno djeluje i antivirusno kod pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije jer ometa ulazak virusa. U travnju 2021. godine EMA je započela ocjenjivanje aplikacije za proširenje upotrebe baricitiniba kako bi uključila liječenje COVID-19 u hospitaliziranih pacijenata od 10 godina starosti kojima je potreban dodatni kisik. Smatra se da inhibicija Janus kinaza može pomoći u smanjenju upale i oštećenja tkiva uzrokovanih ozbiljnom infekcijom virusom COVID-19 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen> ).

### *Upadacitinib*

Upadacitinib in vitro pokazuje selektivnost prema JAK1 čime učinkovito inhibira signaliziranje povezano s IL-6 i IFN $\gamma$ . Primjenjuje se kao oralna tableta s produljenim oslobađanjem. Poput baricitiniba, i upadacitinib se istražuje za liječenje autoinflamatornih bolesti posredovanih interferonima (Parmentier i sur., 2018; Cohen i Reddy, 2021).

### *Filgotinib*

Filgotinib se smatra visoko selektivnim inhibitorom JAK1 (Traves i sur., 2021). Klinička ispitivanja filgotiniba u bolesnika s psorijatičnim artritisom i drugim bolestima uključujući



reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis i ulcerozni kolitis još uvijek su u tijeku (Śluczanska-Głabowska i sur., 2021).

### *Ruksolitinib*

Ruksolitinib inhibitora JAK1 i JAK2 te se primjenjuje oralno u obliku tablete. Koristi se za liječenje akutne i kronične bolesti transplatanata protiv domaćina, mijelofibroze, policitemije vere i kronične mukokutane kandidijaze s pridruženom autoimunošću. Istražuje se za liječenje nekoliko različitih autoinflamatornih bolesti posredovanih proizvodnjom i signalizacijom interferonima (Cohen i Reddy, 2021).

### *Peficitinib*

Peficitinib se ireverzibilno veže za Janus kinaze te djeluje kao pan-JAK inhibitor. Odobren je za uporabu u Japanu i Koreji (Cohen i Reddy, 2021).

Postoji još nekoliko JAK inhibitora koji se trenutno istražuju za liječenje bolesti (Cohen i Reddy, 2021).

## 1.6. Mjere opreza

Prije početka liječenja inhibitorom JAK-a provode se slijedeći pregledi i evaluacija:

### ANAMNEZA

Pacijente je potrebno pregledati radi anamneze stanja koja mogu povećati rizik od određenih komplikacija terapije JAK inhibitorom, uključujući povijest divertikulitisa, perforacije gastrointestinalnog trakta, tromboze i malignosti (Cohen i Reddy, 2021).

### LABORATORIJSKO TESTIRANJE

Pacijenti su u opasnosti od citopenije, dislipidemije, ozljede jetre, reaktivacije latentne tuberkuloze te reaktivacije ili pogoršanja hepatitisa B i moguće hepatitisa C. Stoga bi osnovne laboratorijske studije trebale uključivati:

- Kompletnu krvnu sliku s diferencijalnim brojem leukocita i trombocita.
- Testove funkcije jetre, uključujući alanin aminotransferazu (ALT) i aspartat aminotransferazu (AST), bilirubin i alkalnu fosfatazu.
- Lipidogram, uključujući ukupni kolesterol, lipoprotein niske gustoće (LDL), lipoprotein visoke gustoće (HDL) i trigliceride.
- Pregled za latentnu tuberkulozu, hepatitis B (uključujući testiranje na površinski antigen virusa hepatitisa B [HBV] i protutijela na jezgru HBV -a) i virus hepatitisa C (HCV), (Cohen i Reddy, 2021).

### TESTIRANJE TRUDNOĆE I SAVJETOVANJE O REPRODUKTIVNOM ZDRAVLJU

Žene u reproduktivnoj dobi trebale bi se pregledati na trudnoću prije početka primjene JAK inhibitora i biti savjetovane od strane liječnika obzirom na reproduktivni rizik (Cohen i Reddy, 2021).

## 1.7. Sigurnosni profil JAK inhibitora

Zbog širokog spektra nizvodnih ciljeva na koje utječe inhibicija Janus kinaza, izražena je zabrinutost da inhibitori JAK-a mogu narušiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcija, kao i modificirati razvoj i funkciju hematopoeze (Hsu i Armstrong, 2014).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) dodijelila je JAK inhibitorima odobrenima za liječenje autoimunih bolesti black box upozorenje. Ruksolitinib jedini ne posjeduje black box upozorenje, no ne zato što se njegov sigurnosni profil razlikuje od ostalih agensa, već zato što je indiciran za liječenje hematoloških bolesti s visokom smrtnošću koje pogađaju relativno malen broj ljudi. Rizik maligniteta, infekcija i tromboza razmatra se drugačije u ovim populacijama (Damsky i sur., 2020).

Preporuke za zdravstvene djelatnike uključuju razmatranje koristi i rizika za pojedinog pacijenta prije početka ili nastavka terapije. Zbog lošijeg sigurnosnog profila u usporedbi s TNF inhibitorima, Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je u rujnu 2021. godine promijenila indikaciju svih odobrenih JAK inhibitora na način da se mogu primijeniti kod bolesnika koji nisu odgovorili ili ne mogu tolerirati jedan ili više TNF inhibitora (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>).

U veljači 2022. godine Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove započelo je ocjenu sigurnosti JAK inhibitora koji se primjenjuju u liječenju kroničnih upalnih bolesti (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-safety-review-janus-kinase-inhibitors-inflammatory-disorders>).

Unatoč razlikama u selektivnosti između pojedinih JAK inhibitora, postoji veliko preklapanje u njihovim sigurnosnim profilima. Svi JAK inhibitori povezani su sa smanjenjem broja neutrofila, iako promjene u broju limfocita i stanica prirodnih ubojica variraju između spojeva. Također,

opažen je i povećan rizik virusnih infekcija, uključujući infekciju herpes zoster virusom, što čini prevenciju oportunističkih infekcija iznimno važnom (Winthrop, 2017).

### *Infekcije*

Stope ozbiljnih infekcija u bolesnika koji uzimaju JAK inhibitore su prilično niske. Za tofacitinib stečena upala pluća, infekcija urinarnog trakta te infekcije kože i mekih tkiva bile su najčešće prijavljene infekcije (Damsky i sur., 2020).

Povećan je rizik razvoja herpes zoster infekcije. Uporaba glukokortikoida zajedno s JAK inhibitorima povećava učestalost infekcije. Kad god je moguće, pacijente treba cijepiti protiv herpes zosteru prije početka primjene terapije (Cohen i Reddy, 2021).

Tuberkuloza je prijavljena u kliničkim ispitivanjima svih JAK inhibitora. Većina slučajeva tuberkuloze u kliničkim ispitivanjima bila je primarna infekcija, iako je bilo slučajeva reaktivacije latentne tuberkuloze (Winthrop i sur., 2016). Prije početka liječenja inhibitorima JAK -a potrebno je provesti *screening* na latentnu tuberkulozu (Cohen i Reddy, 2021).

Oportunističke infekcije su moguće, ali neuobičajene. Uključuju multidermatomalni herpes zoster, kandidijazu jednjaka, pneumocistis, citomegalovirus (CMV) i kriptokokne infekcije (Wollenhaput i sur., 2019; Bechman i sur., 2019; Cohen i sur., 2014).

### *Hematološke reakcije*

Zabilježene hematološke nuspojave vjerojatno su posljedica inhibicije JAK1 i rezultirajuće supresije signaliziranja IL-6 putem njegovog receptora (Wollenhaput i sur., 2019).

Skromna neutropenija koja nije klinički značajna uočava se primjenom svih JAK inhibitora i nema povezanosti s povećanim rizikom od infekcije (Cohen i Reddy, 2021).

Inhibicija JAK3 najvjerojatnije je odgovorna za limfopeniju. Limfopenija 4. stupnja, gdje je broj limfocita manji od 500 stanica po mikrolitru ( $\mu$ l) krvi, rijetko je viđena u kliničkim ispitivanjima

tofacitiniba i nije povezana s povećanim ozbiljnim infektivnim rizikom. Svi odobreni JAK inhibitori imaju upozorenja da se ne započinje liječenje te da se ne nastavlja liječenje u pacijenata s brojem limfocita (ALC) <500 stanica/ $\mu$ l krvi (Cohen i Reddy, 2021). Značajna anemija nije uobičajena (Cohen i Reddy, 2021).

### *Gastrointestinalni događaji*

Pacijenti liječeni JAK inhibitorima imaju povećan rizik abnormalnosti u radu jetre i gastrointestinalne perforacije (Cohen i Reddy, 2021). Povišenje jetrenih transaminaza primijećeno je kod svih inhibitora JAK -a, osobito kada se koriste u kombinaciji s metotreksatom. Ukoliko dođe do povišenja transaminaza u pacijenata koji su na kombiniranoj terapiji, praksa je smanjiti ili prekinuti primjenu metotreksata, a rijetko će biti potrebno smanjiti i dozu JAK inhibitora (Wollenhapat i sur., 2019; Combe i sur., 2021). U kliničkim ispitivanjima prijavljena je mučnina kod svih JAK inhibitora, a u malom postotku pacijenata zabilježen je proljev kod tofacitiniba. Perforacijski događaji opisani su kod malog broja pacijenata tijekom pred-marketinške faze. Oni su bili rijetki i javljali su se sa sličnom učestalosti prijavljenom kod inhibitora IL-6 (Wollenhapat i sur., 2019). Gastrointestinalne perforacije prvenstveno su bile vidljive u pacijenata istodobno liječenih nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID) ili glukokortikoidima (Cohen i Reddy, 2021). Obzirom na povećan rizik perforacije debelog crijeva, pacijenti s divertikulitisom u anamnezi trebali bi izbjegavati primjenu JAK inhibitora. Pacijenti koji razvijaju perforacije tijekom primjene JAK inhibitora trebaju izbjegavati daljnu primjenu (Xie i sur., 2016).

### *Kardiovaskularni događaji*

Pacijenti su pod povećanim rizikom od dislipidemije te mogu biti izloženi riziku tromboze i drugih kardiovaskularnih događaja (Cohen i Reddy, 2021). U 10 do 20 posto pacijenata zabilježeno je povišenje ukupnog kolesterola, lipoproteina visoke gustoće (HDL) i lipoproteina niske gustoće (LDL). Omjer HDL/LDL općenito je nepromijenjen. Povišenja se obično bilježe

unutar 12 tjedana od početka terapije te su većinom stabilna nakon toga. Dislipidemija se liječi prema dostupnim smjernicama, primjenjujući isti pristup kao u bolesnika koji se ne liječe JAK inhibitorima. Studije su pokazale da je povećanje kolesterola povezano s progresijom upale (Charles-Schoeman i sur., 2016).

### *Tromboza*

Black box upozorenja za tofacitinib, baricitinib i upadacitinib uključuju duboku vensku trombozu (DVT), plućnu emboliju (PE) i arterijsku trombozu. Konkretno, zabilježen je povišeni rizik kod pacijenata starijih od 50 godina s minimalno jednim kardiovaskularnim rizičnim faktorom koji su uzimali visoke doze tofacitiniba (10 mg dvaput dnevno). Ova skupina također je pod povećanim rizikom mortaliteta (Damsky i sur., 2020). Tijekom post-marketinške faze zabilježene su prijave kardiovaskularnih događaja u pacijenata na terapiji tofacitinibom. Naime, podaci iz završenog kliničkog ispitivanja, provedenog na pacijentima s reumatoidnim artritismom, starosti 50 ili više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, liječenima tofacitinibom, upućuju na povećanu učestalost infarkta miokarda. Također, ispitivanje je ukazalo i na povećan rizik malignih oboljenja, osobito raka pluća i limfoma, izuzimajući nemelanomski rak kože. Tofacitinib se smije primjenjivati u bolesnika starijih od 65 godina, trenutnih ili bivših pušača, ili pak onih s drugim čimbenicima kardiovaskularnog ili malignog rizika samo u slučajevima kada nije dostupna zamjenska terapija. Liječnici koji propisuju lijek trebaju upozoriti pacijente na rizike povezane s primjenom lijeka ([https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC\\_Xeljanz\\_06072021.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC_Xeljanz_06072021.pdf)). Opažen je i povećani rizik ozbiljne venske tromboembolije ovisan o dozi, uključujući slučajeve plućne embolije od kojih su neki fatalni, te povećani rizik od dubokih venskih tromboza. Lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj venske tromboembolije, bez obzira na indikaciju i doziranje. Primjena tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno ne preporučuje se za terapiju održavanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju poznate čimbenike rizika za razvoj venske tromboembolije. Potrebno je informirati pacijente o znakovima i simptomima venske tromboembolije prije nego započnu liječenje i

savjetovati ih da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko se tijekom liječenja razviju navedeni simptomi

([https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-povecanom-riziku-od-venske-tromboembolije-i-povecanom-riziku-od-ozbiljnih-i-smrtonosnih-infekcija-uz-primjenu-lijeka-Xeljanz--\(tofacitinib\).pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-povecanom-riziku-od-venske-tromboembolije-i-povecanom-riziku-od-ozbiljnih-i-smrtonosnih-infekcija-uz-primjenu-lijeka-Xeljanz--(tofacitinib).pdf) ). Sve u svemu, rizik DVT/PE i arterijske tromboze je nizak te može biti specifičan za bolest. Nadalje, biti će potrebno još studija za kvantificiranje i razumijevanje mehanizma ovih rizika. Liječnici koji propisuju JAK inhibitore svakako bi trebali upozoriti pacijente na rizike primjene. (Damsky i sur., 2020).

### *Maligniteti*

Kao i kod TNF- $\alpha$  inhibitora, postoji teoretski rizik da bi JAK inhibitori mogli oštetiti imunوسي nadzor početne malignosti u tijelu, odnosno inhibirati učinak IFN- $\gamma$  (Damsky i sur., 2020). U programu kliničkog ispitivanja odobrenih inhibitora JAK -a nije zabilježeno povećanje ukupnih malignosti/limfoma u usporedbi s metotreksatom i adalimumabom (Wollenhaput i sur., 2019). Međutim, u ispitivanju koje je uspoređivalo tofacitinib s TNF- $\alpha$  inhibitorima u bolesnika s povišenim kardiovaskularnim rizikom, rezultati sugeriraju na povećan rizik od maligniteta u bolesnika s tofacitinibom. Obzirom na rezultate istraživanja, FDA je u veljači 2021. objavila sigurnosnu poruku i savjetovala zdravstvenim radnicima da odmjere rizike i koristi prilikom propisivanja lijeka te da se pridržavaju trenutnih podataka o propisivanju. Dok FDA i Europska agencija za lijekove (EMA) čekaju detalje istraživanja prije izdavanja daljnjih preporuka, potreban je oprez u ovoj populaciji pacijenata (<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinib-drug-safety-communication-initial-safety-trial-results-find-increased>; [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC\\_Xeljanz\\_06072021.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC_Xeljanz_06072021.pdf) ).

### *Plodnost kod muškaraca*

Filgotinib može umanjiti plodnost muškaraca. Čini se da je ovo problem karakterističan za filgotinib čiji mehanizam ostaje nepoznat. U studijama na životinjama uočeni su štetni učinci na muške reproduktivne organe, uključujući oštećenu spermatogenezu i smanjenu plodnost ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf)). Potencijalni učinak filgotiniba na proizvodnju spermija i mušku plodnost kod ljudi nije poznat, kao ni reverzibilnost ovih potencijalnih učinaka. Zabrinutost FDA-e u pogledu plodnosti muškaraca, osobito s dnevnom dozom od 200 mg, utjecala je na odluku FDA-e da ne odobri filgotinib bez dodatnih studija. Označavanje EMA-inog pakiranja za filgotinib uključuje posebno upozorenje u vezi plodnosti muškaraca ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_hr.pdf)). U tijeku su studije o utjecaju filgotiniba na mušku spermatogenezu u bolesnika s upalnom bolesti crijeva i reumatoidnim artritisom (Cohen i Reddy, 2021).

### *Trudnoća i dojenje*

JAK inhibitori pokazali su se teratogenima na životinjskim modelima (Cohen i Reddy, 2021), a trudnice isključene iz studija, stoga se primjena ovih lijekova ne preporuča tijekom trudnoće. Primjenu tijekom dojenja također treba izbjegavati (Damsky i sur., 2020).

### *Pedijatrijska populacija*

JAK/STAT put nužan je za signalizaciju hormona rasta čija je uloga važna u razvoju kosti, stoga bi upotreba JAK inhibitora u pedijatrijskoj populaciji trebala biti individualno sagledana (Damsky i sur., 2020). Trenutno su za primjenu kod djece odobreni tofacitinib i upadacitinib za sljedeće indikacije - tofacitinib za liječenje aktivnog poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa i juvenilnog psorijatičnog artritisa (PsA) u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih s neodgovarajućim odgovorom na prethodnu terapiju DMARD-ovima (<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information>



en.pdf) te upadacitinib za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u adolescenata u dobi od 12 i više godina ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf)).

## 1.8. Farmakovigilancija

Farmakovigilancija je farmakološka disciplina koja uključuje otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih zapažanja o škodljivosti njihove primjene. Prema Zakonu o lijekovima, nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek ( <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>). Pojam uključuje nuspojave koje nastaju kao posljedica predoziranja, primjene izvan odobrene indikacije ("off-label"), pogrešne primjene, zlouporabe, medikacijskih pogrešaka, kao i nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/>).

Podaci prikupljeni tijekom pretkliničkih i kliničkih ispitivanja (pred-marketinška faza) ne mogu ustanoviti sve nuspojave koje se mogu dogoditi nakon stavljanja lijeka u promet, a razlozi k tome su brojni. Pretklinička ispitivanja vrše se na životinjama te tako dobiveni sigurnosni profil ne odgovara u potpunosti onom u ljudi. Uvjeti kliničkih ispitivanja su odabrani i znatno drugačiji nego u uobičajenoj kliničkoj praksi. Broj ispitanika u istraživanju je ograničen i zato mogu biti uočene jedino česte nuspojave, dok informacije o rijetkim nuspojavama, toksičnosti, dugotrajnoj uporabi lijeka, uporabi u posebnim skupinama pacijenata ili međusobnim interakcijama postaju dostupne tek tijekom post-marketinške faze razvoja lijeka (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/>).

Nuspojavu mogu prijaviti zdravstveni radnici i korisnici lijekova, odnosno pacijenti. Sumnju na nuspojavu lijeka moguće je prijaviti putem on-line prijave, mobilne aplikacije, sustava OPeN za zdravstvene radnike ili obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/>). Nacionalna tijela zemalja Europske Unije nadležna za farmakovigilanciju lijekova i nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet zaprimaju prijave sumnji na nuspojave te ih dostavljaju u europsku bazu nuspojava EudraVigilance (Koletić, 2019).

## 1.9. Mjere minimizacije rizika

Mjere minimizacije rizika, odnosno MMR, skupni je naziv za intervencije i aktivnosti koje se provode kako bi se spriječila ili smanjila mogućnost pojave nuspojava povezanih s izloženošću lijeku ili kako bi se u slučaju pojave nuspojava smanjila njihova težina i utjecaj na bolesnika. Postoje rutinski i dodatni MMR-ovi. Rutinski MMR-ovi su informacije naznačene u uputi o lijeku ili na pakiranju lijeka, dok pod dodatnim MMR-ovima podrazumijevamo različite edukacijske programe. Sadržaj dodatnih MMR-ova odobrava regulatorno tijelo, a u Republici Hrvatskoj to čini Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Dodatni MMR-ovi namijenjeni su zdravstvenim radnicima ili korisnicima lijekova, odnosno pacijentima (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR> i <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Pisma-zdravstvenim-radnicima/>).

Naziv lijeka	Sigurnosno pitanje (rizik) za čije je minimiziranje namijenjen edukacijski materijal
Olumiant	rizik primjene lijeka tijekom trudnoće i dojenja, infekcije i promjene lipidnih parametara
Rinvoq	Ozbiljne i oportunističke infekcije, uključujući tuberkulozu (TBC), herpes zoster, kardiovaskularni poremećaji, upozorenja za primjenu tijekom trudnoće, venska tromboembolija
Xeljanz	Upute za pravilnu primjenu lijeka i postupanje prilikom cijepljenja; rizik od infekcija, uključujući tuberkulozu i druge virusne infekcije, gastrointestinalnih perforacija, malignih bolesti, intersticijske bolesti pluća i nemelanomskog raka kože

**Tablica 3.** Jak inhibitori i dostupni edukacijski materijali o mjerama minimizacije rizika (preuzeto i prilagođeno s

<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR>).

Za svaki komercijalno dostupan JAK inhibitor na raspolaganju su edukacijski materijali za zdravstvene radnike i pacijente, odnosno skrbnike.

U veljači 2020. godine nositelj odobrenja Pfizer Croatia d.o.o., u suradnji s HALMED-om i EMA-om, upućuje pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku venske tromboembolije, kao i ozbiljnih i smrtonosnih infekcija uz primjenu lijeka Xeljanz (tofacitinib). U pismu je opisano kako je opažen povećan rizik ozbiljne venske tromboembolije ovisan o dozi, uključujući slučajeve plućne embolije i povećani rizik dubokih venskih tromboza. Kod bolesnika s poznatim rizičnim čimbenicima za razvoj venske tromboembolije savjetuje se korištenje lijeka s oprezom. Primjena tofacitiniba u dozi od 10 mg dva puta dnevno ne preporučuje se u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju poznate čimbenike rizika za razvoj venske tromboembolije, osim ako nije dostupno zamjensko liječenje. Preporučene doze od 5 miligrama dva puta dnevno u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa ne smiju se prekoračiti. Opaženo je kako su bolesnici stariji od 65 godina izloženi povećanom riziku pojave ozbiljnih infekcija te fatalnih ishoda istih. Primjena tofacitiniba se stoga savjetuje samo ukoliko ne postoji prikladna zamjenska terapija

(<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2020/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-povecanom-riziku-od-venske-tromboembolije-i-povecanom-riziku-od-ozbiljnih-i-smrtonosnih-infekcija-uz-primjenu-lijeka-Xeljanz-tofacitinib/2283>).

U ožujku 2021. godine nositelj odobrenja uputio je pismo zdravstvenim radnicima o prvim rezultatima kliničkog ispitivanja o povećanom riziku pojave ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih oboljenja (izuzimajući nemelanomski rak kože) kod primjene lijeka Xeljanz (tofacitinib) u odnosu na terapiju inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Podaci iz završenog kliničkog ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom upućuju na povećani rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) tofacitinibom u usporedbi s bolesnicima liječenima TNF- $\alpha$  inhibitorima. Preporučeno je razmatranje koristi i rizika primjene tofacitiniba prilikom odluke o propisivanju ili nastavku terapije

(<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2021/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-inic>

[ijalnim-rezultatima-klinickog-ispitivanja-o-povecanju-rizika-od-pojave-ozbiljnih-kardiovaskularnih-dogadaja-i-malignih-bolesti-kod-primjene-lijeka-Xeljanz-tofacitinib/2580/](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC_Xeljanz_tofacitinib/2580/).

U srpnju iste godine nositelj odobrenja ponovno je uputio pismo zdravstvenim radnicima, ovaj put o povećanom riziku ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) tijekom primjene lijeka Xeljanz (tofacitinib) u odnosu na terapiju TNF- $\alpha$  inhibitorima. U završenom kliničkom ispitivanju u bolesnika s reumatoidnim artritismom, starosti 50 ili više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, zabilježena je povećana incidencija infarkta miokarda kod pacijenata liječenih tofacitinibom u usporedbi s bolesnicima liječenima TNF- $\alpha$  inhibitorima. Ispitivanje je ukazalo i na povećanu incidenciju malignih oboljenja tijekom primjene tofacitiniba, osobito raka pluća i limfoma, izuzimajući nemelanomski rak kože u usporedbi s TNF- $\alpha$  inhibitorima. Zaključeno je da se tofacitinib smije primjenjivati u bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši pušači, bolesnika s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti samo u slučajevima kada nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje ([https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC\\_Xeljanz\\_06072021.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC_Xeljanz_06072021.pdf)).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Autoimune i upalne bolesti česte su i raznolike te mogu utjecati na gotovo svaki organski sustav, a velik dio njihove patogeneze odnosi se na disregulirano lučenje citokina. Povijesno gledano, autoimune i upalne bolesti liječene su lijekovima koji nespecifično suprimiraju imunost sustav. U novije vrijeme pojavili su se lijekovi koji istovremeno blokiraju više patogenih citokina inhibicijom JAK/STAT signalnog puta te postaju sve važniji. Ovi sintetički lijekovi, skupno nazvani JAK inhibitori, djeluju ciljano i odobreni su od strane regulatornih agencija za nekoliko autoimunih poremećaja, a ocjenjuju se i za mnoge druge (Damasky i sur., 2020). Inhibicija Janus kinaza utječe na širok spektar ciljeva, uključujući sposobnost tijela da se obrani od infekcija i hematopoezu, stoga je povećana zabrinutost tijekom propisivanja i primjene ovih lijekova opravdana (Hsu i Armstrong, 2014). Najčešće prijavljene nuspojave za JAK inhibitore su infekcije. Učestalost infekcija gornjih ili donjih dišnih puteva, urinarnog trakta i herpesnih infekcija veća je u usporedbi s općom populacijom (Harrington i sur., 2020). Ostale česte nuspojave uključuju povišene razine kolesterola u krvi, glavobolju, omaglicu, mučninu, proljev, povraćanje, vrućicu, umor, kašalj, bol u trbuhu i osip. Ozbiljne infekcije poput tuberkuloze, plućna tromboembolija, duboka venska tromboza, veliki negativni kardiovaskularni događaji (uključujući infarkt miokarda), karcinom pluća i limfomi primjeri su nekih ozbiljnih nuspojava ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf)).

Nuspojave mogu narušiti kvalitetu života pacijenata zbog čega je potrebna pravilna edukacija o mogućim nuspojavama i mjerama minimizacije rizika, te pažljivo praćenje terapije. Pravovremeno uočavanje nuspojava, njeno prijavljivanje i liječenje uvelike mogu olakšati život pacijenata.

Cilj ovog diplomskog rada je analizirati nuspojave JAK inhibitora prijavljene i obrađene od strane Agencije za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 11. srpnja 2021. godine, te povećati svijest o sigurnosnom profilu ovih lijekova, kao i mjerama minimizacije rizika. Glavni ciljevi rada podrazumijevaju analizu prijava sumnji na nuspojave

prema vrsti prijavitelja, dobi i spolu pacijenta, ozbiljnosti prijave te kriteriju ozbiljnosti, prijavljenoj reakciji, pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) te najčešćim lijekovima u istodobnoj primjeni.

### 3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu analizirane su prijave na nuspojave JAK inhibitora baricitiniba, filgotiniba, tofacitiniba i upadacitiniba koje su prijavljene Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju Agencije za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED). Analizirane su prijave zaprimljene i obrađene od strane HALMED-a u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 11. srpnja 2021. godine. Tijekom analiziranog perioda nije zaprimljena niti jedna prijava nuspojave za filgotinib. Prikupljeni podaci nisu sadržavali osobne podatke pacijenata. Za obradu podataka korištena je deskriptivna metoda, a svi podaci obrađeni su u programu Microsoft Office-a, Excelu.

Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora analizirane su prema vrsti prijavitelja, životnoj dobi pacijenta, spolu pacijenta, ozbiljnosti prijave, kriteriju ozbiljnosti, prijavljenoj reakciji, pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) te najčešćim lijekovima u istodobnoj primjeni.

Sve zaprimljene prijave unose se u nacionalnu bazu nuspojava VigiFlow i šalju u bazu pojedinačnih sigurnosnih prijava (*eng. individual case safety reports, ICSRs*) Svjetske zdravstvene organizacije (*eng. World health organisation, WHO*) (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>) i Eudravigilance (bazu nuspojava Europske unije). Prilikom unošenja u VigiFlow nuspojave se kodiraju prema odgovarajućim pojmovima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (*MedDRA*). Rječnik MedRA sastoji se od 27 organskih sustava (engl. System Organ Class, SOC). Svaka se nuspojava svrstava u jedan od sustava, a kategorije unutar određene klasifikacije moguće je proučiti na internetskim stranicama HALMED-a

(<http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i-27/>).



Prema *Pravilniku o farmakovigilanciji* nuspojave se obzirom na ozbiljnost dijele na ozbiljne i ne-ozbiljne. Ozbiljnom nuspojavom smatraju se one nuspojave koje su dovele do:

- smrti osobe,
  - po život opasnog stanja,
  - potrebe korištenja bolničkog liječenja, ili produljenja istog,
  - trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti,
  - razvoja prirođene anomalije ili mane od rođenja,
  - ostalih medicinski značajnih stanja
- ([https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html) ).

Lista ozbiljnih nuspojava prema kriteriju „druga medicinski važna stanja“

(eng. *Important medical events, IME*) se redovno objavljuje na HALMED-ovoj službenoj internetskoj stranici (<http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>).

Nuspojave koje ne ispunjavaju navedene kriterije smatraju se ne-ozbiljnima ([https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html)).

Nuspojave se prema ishodu mogu podijeliti na očekivane i neočekivane ([https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html)).

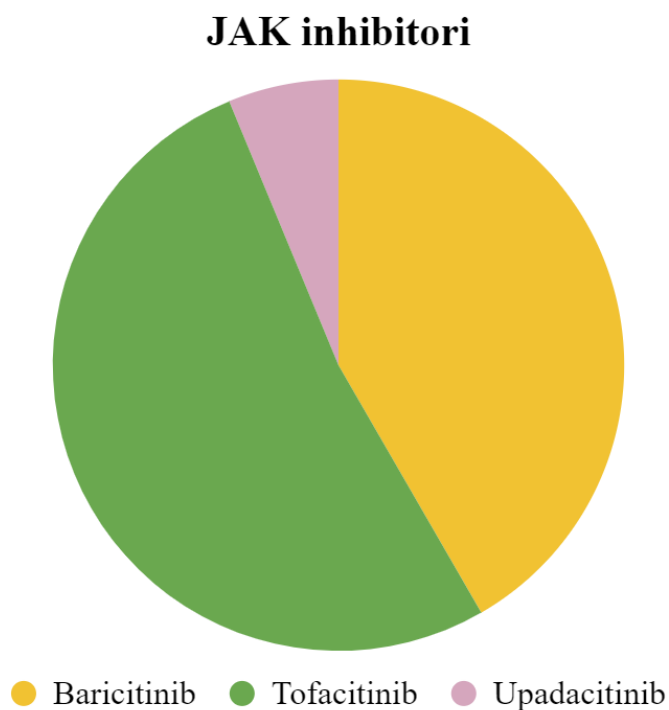
Sve očekivane nuspojave su one nuspojave uvrštene u Sažetku opisa svojstava lijeka. Neočekivanim se nuspojavama smatraju one čija priroda, težina ili ishod nisu navedeni u Sažetku opisa svojstava lijeka ili u uputi za ispitivača za lijekove koji podliježu kliničkim ispitivanjima (<https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>).

Ishodi nuspojava definiraju se prema ICH smjernici E2B(R2). Prema tome, ishod nuspojave može se definirati kao oporavak bez posljedica, oporavak uz posljedicu, oporavak u tijeku, nuspojava u tijeku, smrt ili nuspojava nepoznatog ishoda. Ukoliko nuspojava dovede do smrtnog ishoda reakcije, tada mora postojati povezanost između nuspojave i smrtnog ishoda. Nadalje, ICH smjernica navodi kako se u istu kategoriju uvrštavaju slučajevi gdje je „smrt uzrokovana nuspojavom“ i gdje je „nuspojava doprinijela smrtnom ishodu“ (Abraham, 2009).

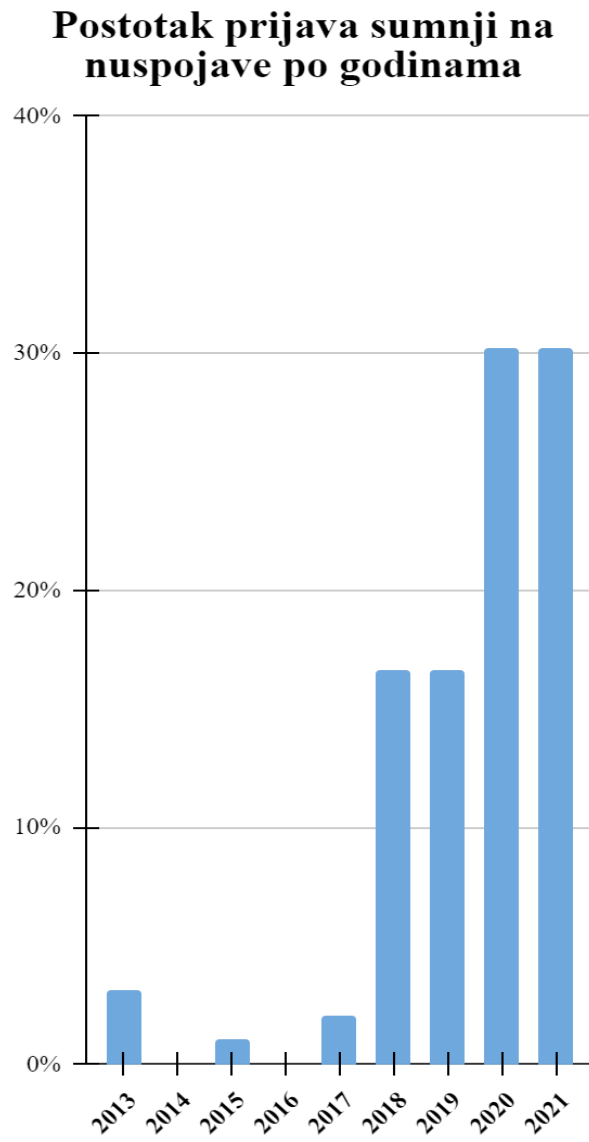
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Rezultati

U Republici Hrvatskoj u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 11. srpnja 2021. godine Agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je ukupno 96 prijava sumnji na nuspojave JAK inhibitora. Najveći broj prijava odnosi se na lijek tofacitinib, čak 50 (52,1%). Zatim slijede prijave sumnji nuspojave na lijek baricitinib sa 40 prijava (41,7%) te upadacitinib sa 6 (6,3%). U navedenom vremenskom razdoblju nije zabilježena ni jedna prijava na filgotinib (0,0%).



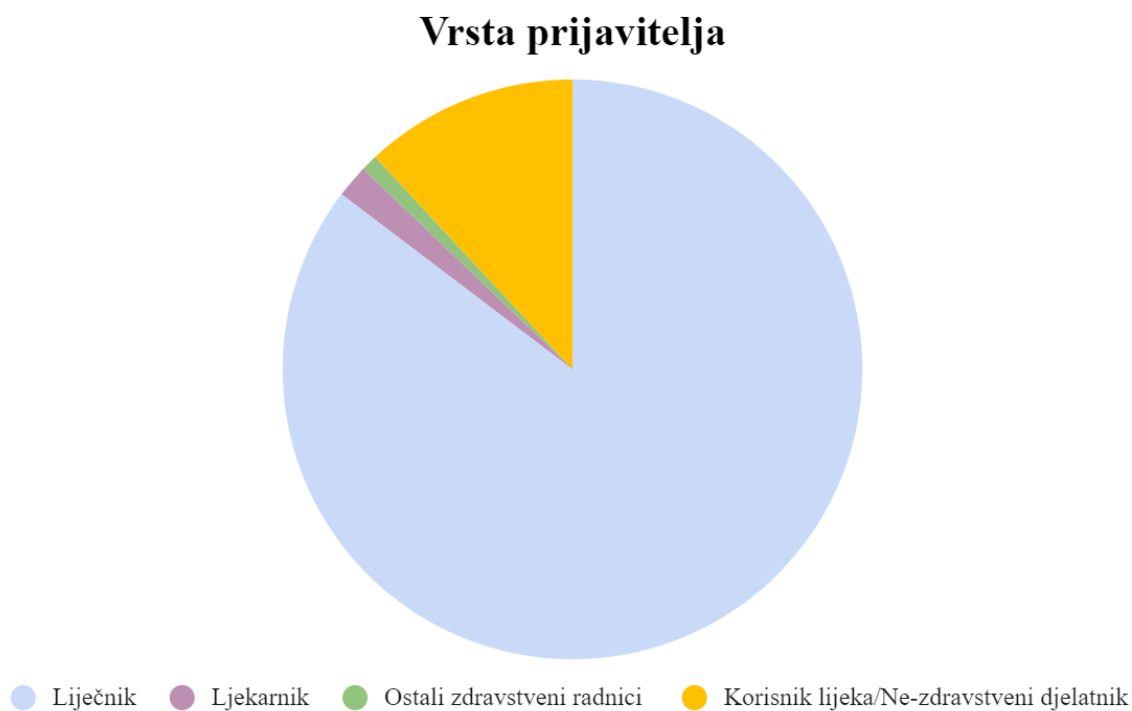
**Graf 1.** Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave JAK inhibitora



**Graf 2.** Prikaz postotka prijava sumnji na nuspojave JAK inhibitora po godinama

#### 4.1.1. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema vrsti prijavitelja

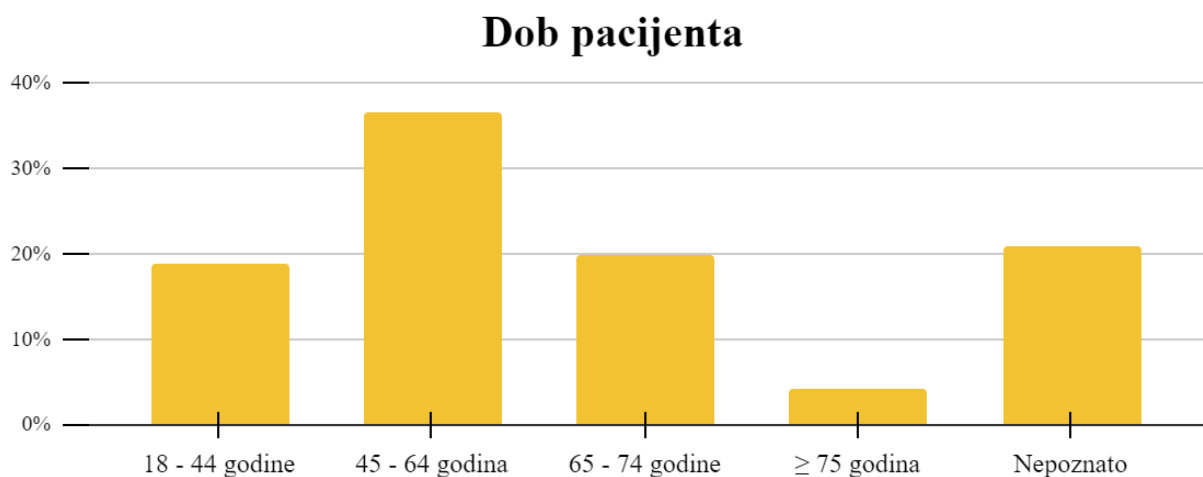
Od ukupno 96 analiziranih prijava sumnji na nuspojave inhibitora Janus kinaza, najveći broj prijava zaprimljen je od strane liječnika (93; 96,9%). Dvije nuspojave prijavljene su od strane ljekarnika (2; 2,1%), a jedna od ostalih zdravstvenih radnika (1; 1,0%).



**Graf 3.** Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema vrsti prijavitelja

#### 4.1.2. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema životnoj dobi

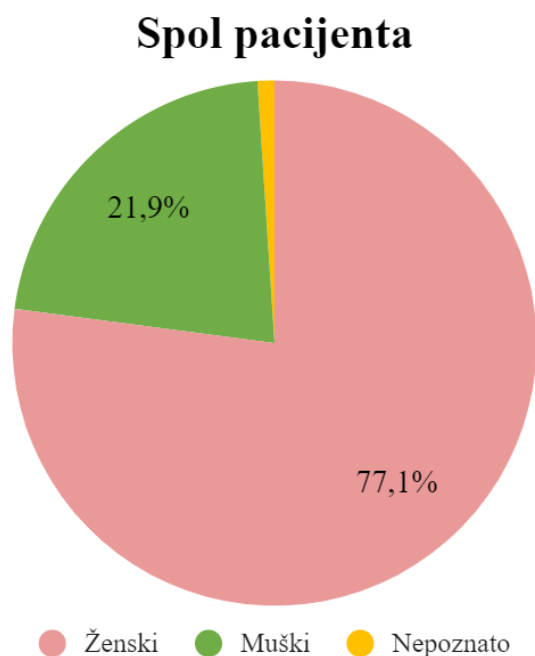
Graf 4. prikazuje broj sumnji nuspojava na JAK inhibitore obzirom na životnu dob pacijenata. Za odrasle osobe starosti od 18 do 44 godine zabilježeno je 18 prijava (18.8%). Najveći broj prijava zabilježen je za osobe starosti od 45 do 64 godine, njih 35 (36.5%), a slijedi od 65 do 74 godine sa 19 prijava (19.8%). Najmanji broj prijava na nuspojave odnosi se na osobe čija je dob 75 godina ili više (4 prijave, 4.2%). Dvadeset (20, 20.8%) prijava odnosi se na osobe čija je dob nepoznata.



**Graf 4.** Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema životnoj dobi pacijenta

#### 4.1.3. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema spolu pacijenata

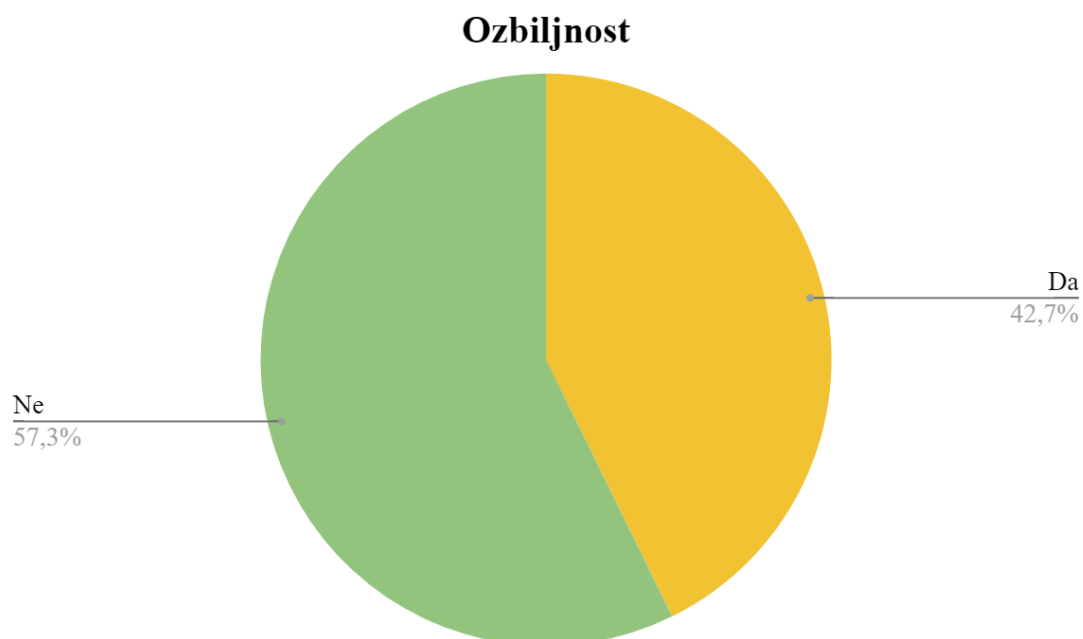
Graf 5. prikazuje broj prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave inhibitora Janus kinaza prema spolu pacijenata. Veći broj prijavi sumnji na nuspojave zabilježen je za pacijente ženskog spola (74; 77,1%), dok je za pacijente muškog spola zabilježen manji broj slučajeva (21; 21,9%). U jednoj analiziranoj prijavi na nuspojave spol pacijenta nije poznat (1; 1,0%).



**Graf 5.** Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema spolu pacijenta

#### 4.1.4. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema ozbiljnosti

Od ukupno 96 analiziranih prijava sumnji na nuspojave JAK inhibitora, njih 41 (42,7%) ispunjava kriterije prema kojima se svrstavaju u kategoriju ozbiljnih prijava. Ostalih 55 prijava (57,3%) ne smatra se ozbiljnima.

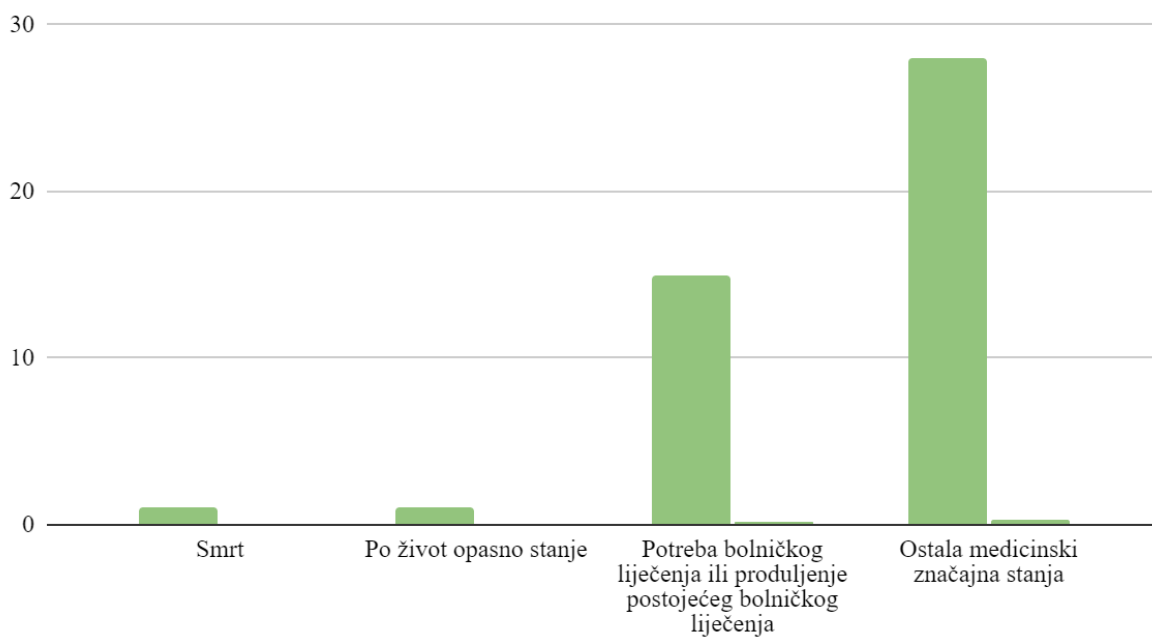


**Graf 6.** Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema ozbiljnosti

U 28 slučajeva (29,2%) nuspojava je dovela do razvoja ostalih medicinski značajnih stanja. U 15 slučajeva (15,6%) nuspojava je dovela do potrebe za bolničkim liječenjem ili do produljenja već postojećeg. Jedna nuspojava (1; 1,0%) dovela je do po život opasnog stanja te jedna (1; 1,0%) do smrtnog ishoda. Nuspojava koja je dovela do smrti bila je uzrokovana sepsom i multisistemskim zatajenjem organa.



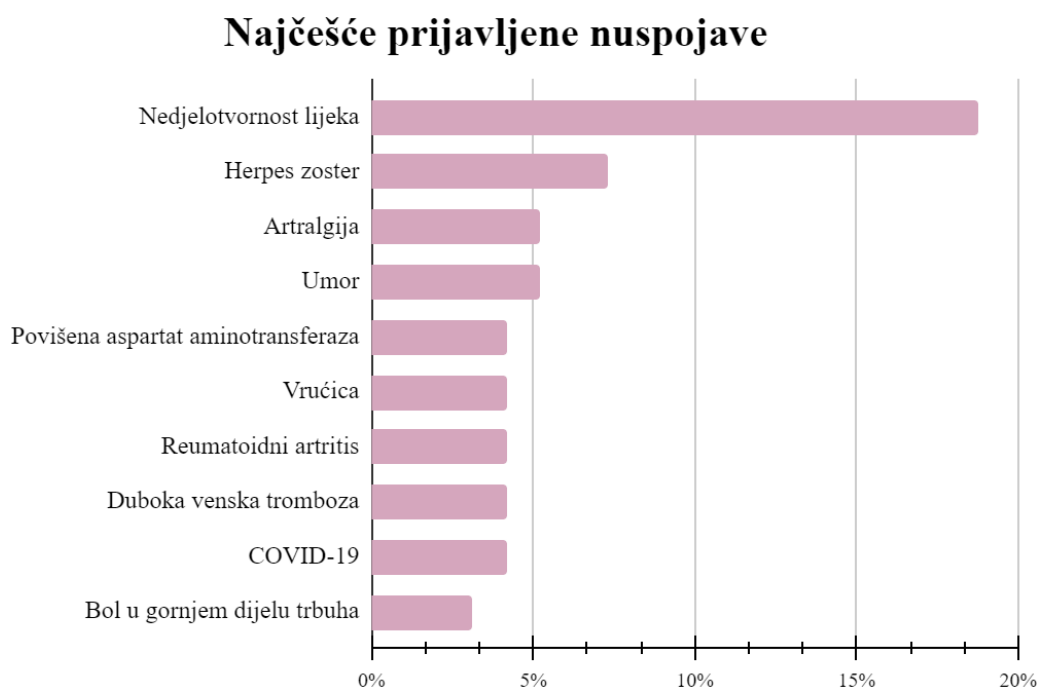
## Kriterij ozbiljnosti



**Graf 7.** Prijava sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema kriterijima ozbiljnosti

#### 4.1.5. Najčešće prijavljene nuspojave (PT) JAK inhibitora

Deset najčešće zabilježenih nuspojava su neučinkovitost lijeka (18; 18,8%), herpes zoster (7; 7,3%), artralgija (5; 5,2%), umor (5; 5,2%), povišenje aspartat aminotransferaze (4; 4,2%), vrućica (4; 4,2%), reumatoidni artritis (4; 4,2%), duboka venska tromboza (4; 4,2%), COVID-19 (4; 4,2%) i bol u gornjem dijelu trbuha (3; 3,1%).

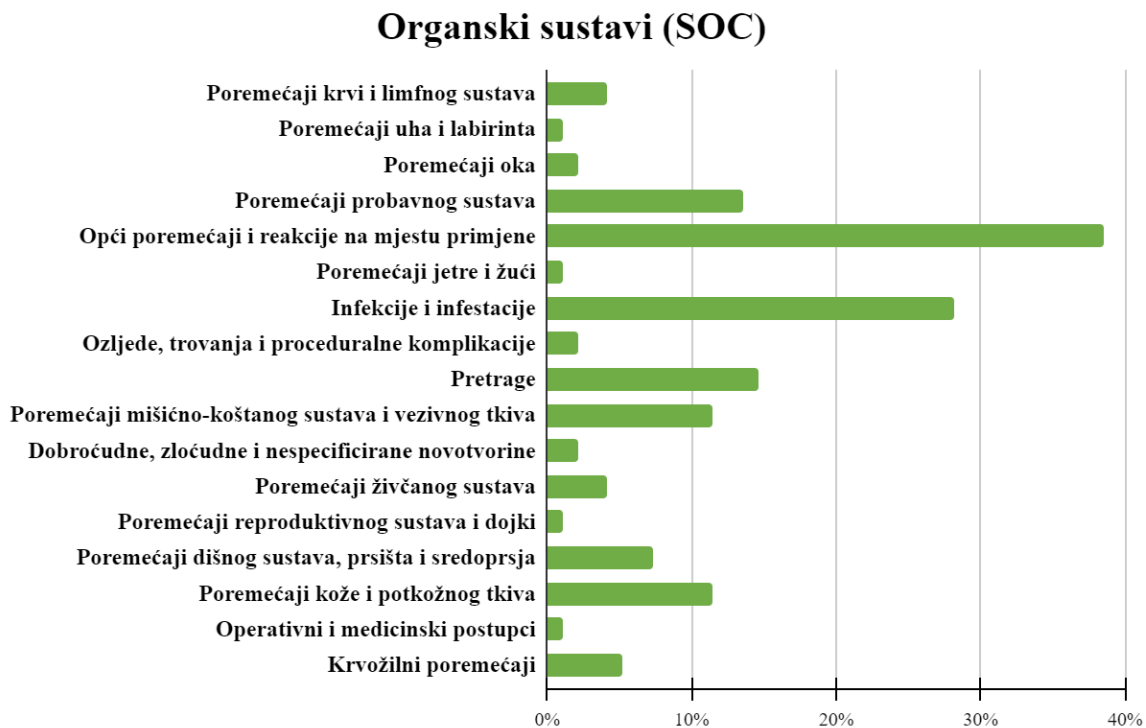


**Graf 8.** Najčešće prijavljene nuspojave JAK inhibitora

Deset najčešće zabilježenih ozbiljnih nuspojava uključuje nedjelotvornost lijeka, ulcerozni colitis, reumatoidni artritis, duboku vensku trombozu, herpes zoster, plućnu emboliju, umor, pneumoniju, vrućicu i sepsu.

#### 4.1.6. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Najviše prijava nuspojave JAK inhibitora pripada organskom sustavu Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (37; 38,5%), a zatim za Infekcije i infestacije (27, 28,1%), Pretrage (14; 14,6%), Poremećaji probavnog sustava (13; 13,5%), Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (11; 11,5%), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (11; 11,5%), Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta (7; 7,3 %), Krvožilni poremećaji (5; 5,2%), Poremećaji krvi i limfnog sustava (4; 4,2%), Poremećaji živčanog sustava (4; 4,2 %), Poremećaji oka (2; 2,1%), Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (2; 2,1%) i Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (2; 2,1%). Najmanji broj nuspojave JAK inhibitora pripada sustavima Poremećaji uha i labirinta, Poremećaji jetre i žuči, Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki te Operativni i medicinski postupci, sa po jednom prijavom, odnosno 1,0%.

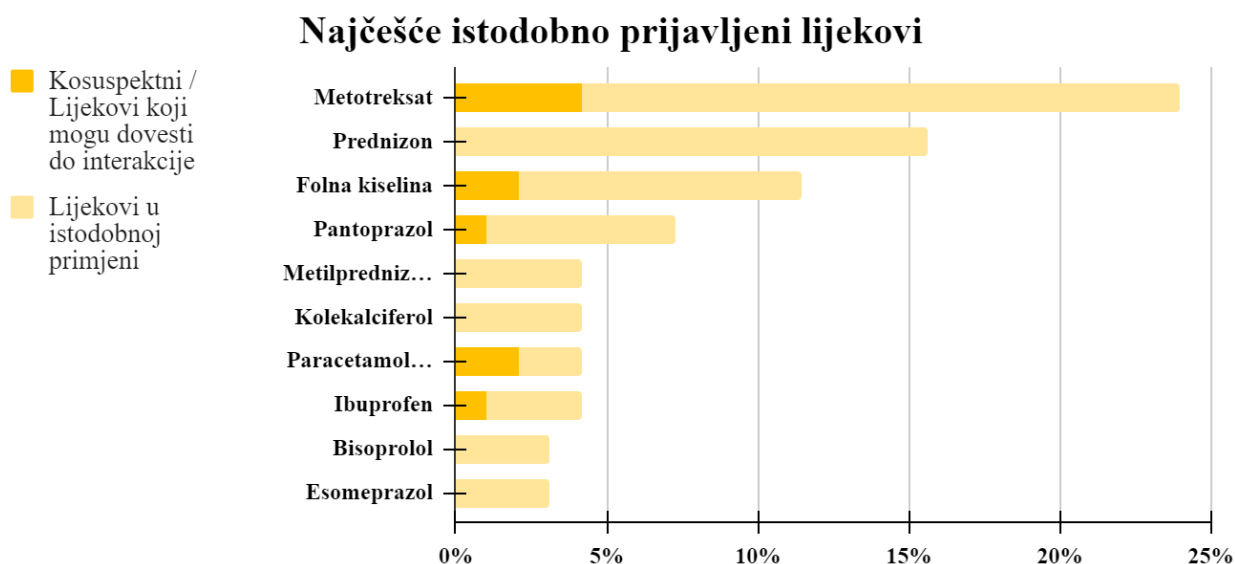


**Graf 9.** Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

#### 4.1.7. Prijave sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema istodobno primijenjenim lijekovima, odnosno kosuspektnim /lijekovima koji mogu dovesti do interakcije

Uz JAK inhibitore najčešće su prijavljivani lijekovi s imunosupresivnim učinkom kao što su metotreksat, prednizon, metilprednizolon; lijekovi s analgetskim učinkom poput paracetamola, tramadola i ibuprofena te inhibitori protonске crpke pantoprazol i esomeprazol.

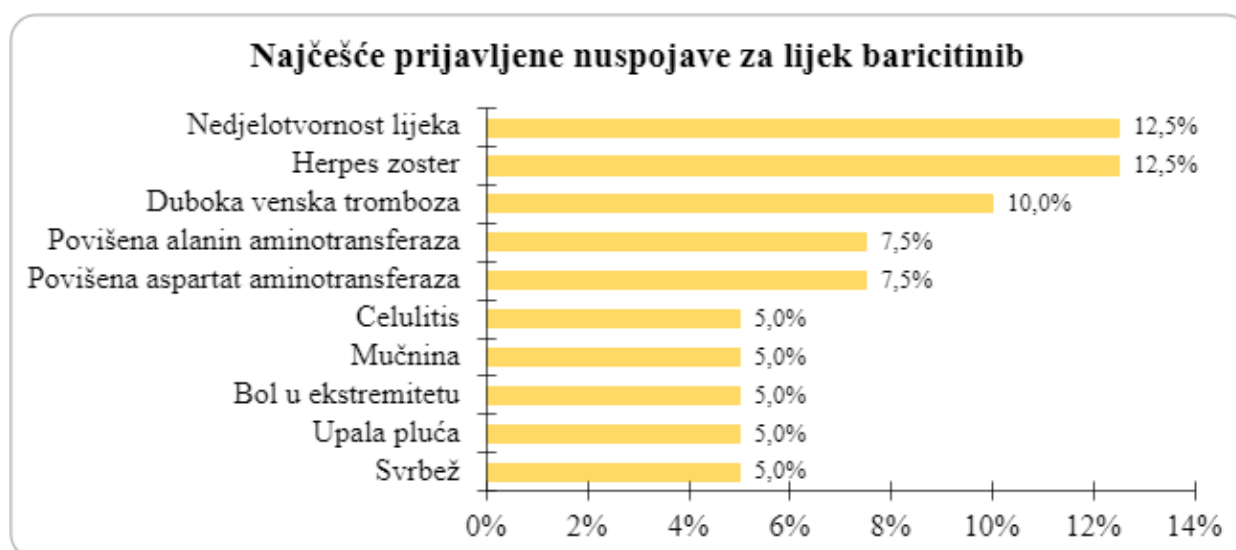
Kao istodobno primijenjeni lijekovi te kosuspektni lijekovi, odnosno lijekovi koji su mogli dovesti do klinički značajnih interakcija u najviše prijava navedeni su metotreksat (23, 24%), prednizon (15; 15,6%), folna kiselina (11; 11,5%), pantoprazol (7; 7,3%), metilprednizolon (4; 4,2%), kolekalciferol (4; 4,2%), paracetamol/tramadol (4; 4,2%), ibuprofen (4; 4,1%), bisoprolol (3; 3,1%) i esomeprazol (3; 3,1%).



**Graf 10.** Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave JAK inhibitora prema istodobno primijenjenim lijekovima te kosuspektnim/lijekovima koji mogu dovesti do interakcije

#### 4.1.8. Najčešće prijavljene nuspojave na JAK inhibitor baricitinib

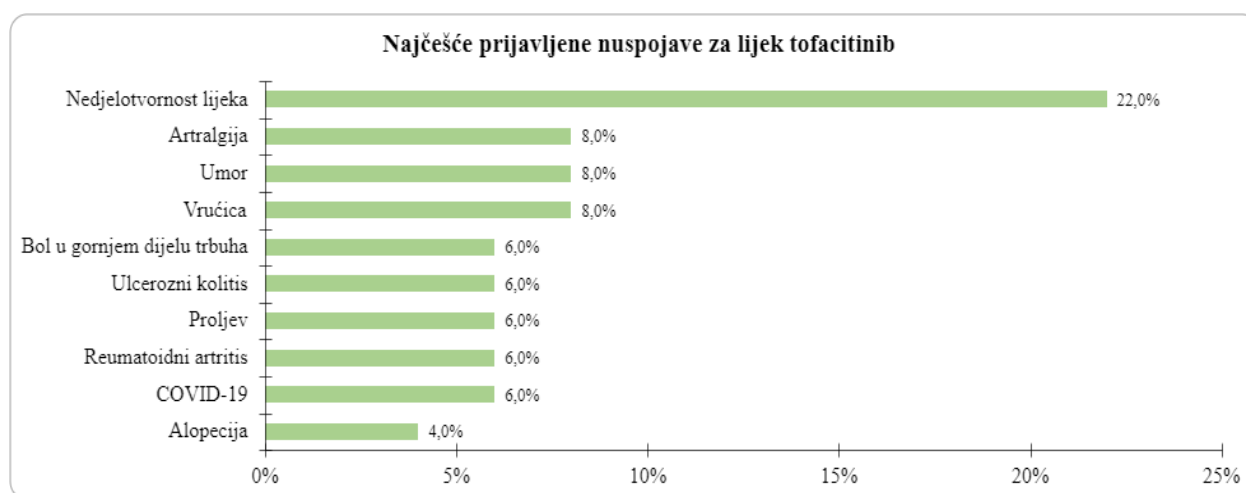
Od ukupno 40 prijavljenih sumnji na nuspojavu JAK inhibitora baricitiniba, najveći broj odnosi se na neučinkovitost lijeka (5; 12,5%) i herpes zoster (5; 12,5%). Zatim slijede duboka venska tromboza (4; 10,0%), povišena alanin aminotransferaza (3; 7,5%), povišena aspartat aminotransferaza (3; 7,5%), celulitis (2; 5,0%), mučnina (2; 5,0%), bol u ekstremitetu (2; 5,0%), upala pluća (2; 5,0%) te svrbež (2; 5,0%).



**Graf 11.** Najčešće prijavljene nuspojave na JAK inhibitor baricitinib

#### 4.1.9. Najčešće prijavljene nuspojave na JAK inhibitor tofacitinib

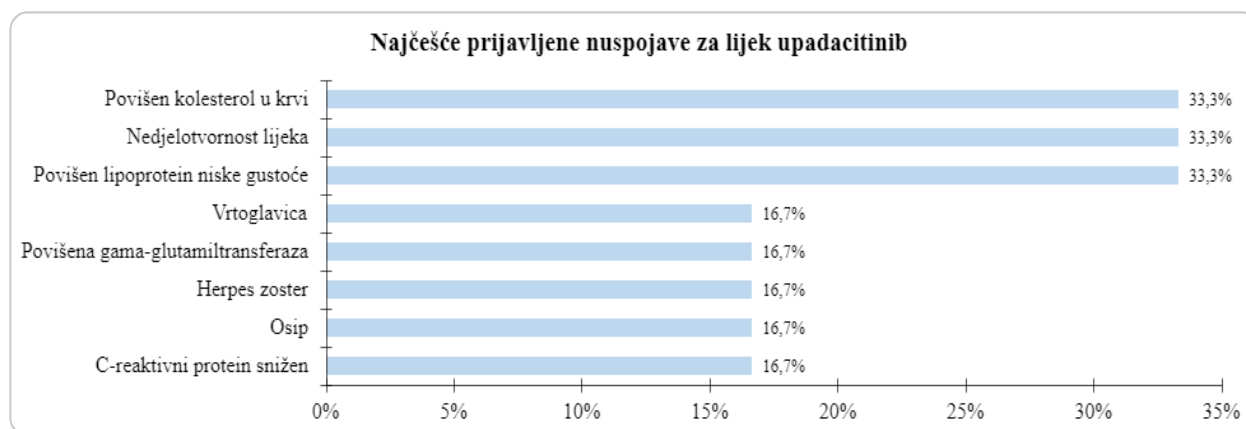
Od ukupno 50 prijavljenih sumnji na nuspojavu JAK inhibitora tofacitiniba, najveći broj odnosi se na neučinkovitost lijeka (11; 22,0%). Zatim slijede artralgija (4; 8,0%), umor (4; 8,0%), vrućica (4; 8,0%), bol u gornjem dijelu trbuha (3; 6,0%), ulcerozni kolitis (3; 6,0%), dijareja (3; 6,0%), reumatoidni artritis (3; 6,0%), COVID-19 (3; 6,0%) te alopecija (2; 4,0%).



**Graf 12.** Najčešće prijavljene nuspojave na JAK inhibitor tofacitinib

#### 4.1.10. Najčešće prijavljene nuspojave na JAK inhibitor upadacitinib

Od ukupno 6 prijavljenih sumnji na nuspojavu JAK inhibitora upadacitiniba, najveći broj odnosi se na povišenje kolesterola u krvi (2; 33,3%), neučinkovitost lijeka (2; 33,3%) i povišenje lipoproteina niske gustoće (2; 33,3%). Ostale prijavljene nuspojave uključuju vrtoglavicu (1; 16,7%), povišenje gama-glutariniltransferaze (1; 16,7%), herpes zoster (1; 16,7%), osip (1; 16,7%) i snižen C-reaktivni protein (1; 16,7%).



**Graf 13.** Najčešće prijavljene nuspojave JAK inhibitora upadacitiniba

## 4.2. Rasprava

Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, HALMED, zaprimila je ukupno 96 prijava sumnji na nuspojave JAK inhibitora u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 11. srpnja 2021. godine. Najveći broj prijava zaprimljen je 2020. i 2021. godine, po 29 prijava svake što čini 30,2% ukupnog postotka te ukazuje na povećanu primjenu lijekova. Ukupan broj prijava na nuspojave u promatranom razdoblju od 2013. do 2021. godine bilježi porast.

Prijavitelji nuspojava većinom su zdravstveni djelatnici, od kojih su najviše nuspojava prijavili liječnici, manje ljekarnici, a najmanje ostali zdravstveni radnici.

Osim zdravstvenih radnika, prijave sumnji na nuspojave mogu prijavljivati i sami korisnici lijeka. Kod JAK inhibitora udio prijava korisnika i dalje je malen.

Najveći broj prijava sumnji na nuspojave JAK inhibitora odnosio se na pacijente životne dobi od 45 do 64 godine. Od ukupnog broja prijava, 77,1% prijavljeno je za pacijente ženskog spola, a 21,9% za pacijente muškog spola. Razlog tomu je činjenica da su imunosno posredovane bolesti općenito učestalije kod žena nego kod muškaraca (Myasoedova i sur., 2010).

Procjene sugeriraju da 78% populacije oboljele od autoimunih bolesti čine žene.

Žene reagiraju na infekciju, cijepljenje i traumu povećanom proizvodnjom antitijela, dok je upala obično teža kod muškaraca što rezultira povećanom smrtnošću tog spola (Fairweather i sur., 2008).

Prevalencija reumatoidnog artritisa veća je kod žena nego kod muškaraca; incidencija je 4-5 puta veća u dobi ispod 50 godina, a iznad 60-70 godina 2 puta veća (Fairweather i sur., 2008).

Omjer muškaraca i žena za psorijatični artritis je 1:1, s izuzetkom nekih podskupina pacijenata. Žene su češće pogođene simetričnim poliartritisom i juvenilnim oblikom. Kontrastno tome, ankilozantni spondilitis češće se dijagnosticira kod muškaraca u usporedbi sa ženama (omjer 3:1) (Rusman i sur., 2020).



Općenito govoreći, muškarci i žene pokazali su sličnu incidenciju ulceroznog kolitisa prije 45. godine. Međutim, gledajući dobne skupine starije od 45 godina, pojavnost ulceroznog kolitisa veća je kod muškaraca (Shivashankar i sur., 2017).

Istraživanja su pokazala da je prevalencija atopijskog dermatitisa također veća među ženama (Barbarot i sur., 2018).

Reumatoidni artritis jedna je od rijetkih autoimunih bolesti koja se javlja u srednjoj i kasnijoj životnoj dobi. Najčešće se javlja nakon 50. godine života s vrhuncem pojavnosti između 65 i 80 godina (Eriksson i sur., 2013), dok je za ostale bolesti s autoimunom komponentom karakteristično da se javljaju u ranijoj životnoj dobi (Amador-Patarroyo i sur., 2012).

Činjenice da su JAK inhibitori najčešće propisani u liječenju reumatoidnog artritisa te da je njegova pojavnost najveća nakon 50. godine života objašnjavaju zašto se najveći broj prijava sumnji nuspojava opaža u toj dobnoj skupini.

JAK inhibitori na koje su prijavljene sumnje nuspojavi su baricitinib, tofacitinib i upadacitinib. Najveći broj prijava zaprimljen je za tofacitinib, zatim baricitinib, a najmanje za upadacitinib. Broj prijavljenih nuspojavi po godinama za određeni JAK inhibitor može se obrazložiti datumom odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Tablica 2.) i usporedbom s potrošnjom lijekova koja se iskazuje kao omjer definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan). Potrošnja tofacitiniba 2018. godine iznosila je 0.01/1000/dan, 2019. 0.02/1000/dan, dok je potrošnja baricitiniba 2018. godine iznosila 0/1000/dan, a 2019. 0.02/1000/dan. Navedeni podaci objašnjavaju zašto je najveći broj prijavi sumnji zaprimljen za tofacitinib (50 prijavi, 52,1%), a zatim za baricitinib (40 prijavi, 41,7%). Najmanji broj prijavi sumnji na nuspojave zaprimljeno je za upadacitinib (6 prijavi, 6,3%), dok za filgotinib nije zaprimljena nijedna prijavi (<https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2015-2019.pdf>).

Lijekovi u najčešćoj istodobnoj primjeni s JAK inhibitorima imaju imunosupresivan ili analgetski učinak. Imunosupresivni lijek metotreksat temeljni je lijek kojim se započinje liječenje reumatoidnog artritisa, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim DMARD (Žagar, 2019).

Metotreksat se uspješno rabi i u liječenju psorijaze i psorijatičnog artritisa unatrag 50 godina te se u EULAR-ovim preporukama MTX jasno preporučuje kao prva linija među lijekovima DMARD (Žagar, 2018).

Na početku se primjenjuje uz glukokortikosteroide sa sistemskim učinkom kao što su prednizon i metilprednizolon koji su indicirani i kod akutinih upalnih bolesti crijeva, te se u nekim slučajevima koriste i za dugotrajnu terapiju u malim dozama ([https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA\\_smjernice\\_za\\_oboljele\\_od\\_Crohnove\\_bolesti.pdf](https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA_smjernice_za_oboljele_od_Crohnove_bolesti.pdf)).

Ovakve kombinirane terapije su razlog prijavljivanja lijekova u istovremenoj primjeni kao suspektnih ili lijekova koji su stupili u interakciju.

Kombinacije JAK inhibitora i drugih lijekova s imunosupresivnim učinkom mogu dovesti do značajnih neželjenih reakcija kao što ozbiljne infekcije, limfomi i drugi maligniteti. Najčešće prijavljene ozbiljne infekcije uključuju upalu pluća, herpes zoster i infekcije urinarnog trakta. Oportunističke infekcije uključuju tuberkulozu, multidermatomalni herpes zoster, kandidijazu jednjaka, pneumocistozu, kriptokokne infekcije te infekcije citomegalovirusom i BK virusom ([https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)).

Budući da su ponekad kombinacije lijekova neizbježne kako bi se postigla remisija bolesti, potrebno je postupno uvođenje istih te praćenje tijeka bolesti.

Među lijekovima prijavljenim uz JAK inhibitore nalaze se i analgetici poput ibuprofena, paracetamola i tramadola. Ovi lijekovi indicirani su za simptomatsko liječenje akutnih tegoba upalnih bolesti koje zahvaćaju kosti i zglobove što objašnjava njihovu čestu primjenu uz JAK inhibitore (Marks i sur., 2011).

Prema MedRA-inoj klasifikaciji organskih sustava najveći dio zaprimljenih prijava na nuspojave JAK inhibitora u promatranom razdoblju, s čak 38,5%, odnosi se na Opće poremećaje i reakcije na mjestu primjene. Najčešće prijavljene nuspojave iz tog organskog sustava su umor (5,2%) i vrućica (4,2%).

Drugi organski sustav s najvećim brojem prijavljenih nuspojava je Infekcije i infestacije s 28,1% za koji su najčešće prijavljene reakcije herpes zoster (7,3%) i COVID-19 (4,2%). Slijede Pretrage

s 14,6% gdje je najčešće prijavljena nuspojava povišena aspartat aminotransferaza (4,2%), zatim Poremećaji probavnog sustava gdje je najčešće prijavljena nuspojava bol u gornjem dijelu trbuha (3,1%), Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva s 11,5% gdje su najčešće reakcije artralgijska (5,2%) i reumatoidni artritis (4,2%) te Poremećaji kože i potkožnog tkiva s 11,5%.

Najčešće prijavljivane reakcije na inhibitore Janus kinaza bile su nedjelotvornost lijeka, herpes zoster, artralgijska i umor. Te su reakcije navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za tofacitinib (Xeljanz) te pripadaju kategoriji čestih nuspojava. Česte nuspojave su one koje se događaju rjeđe od 1:10 slučajeva, ali češće od 1:100 slučajeva.

U Sažetku opisa svojstava lijeka za ostale JAK inhibitore, baricitinib (Olumiant) i upadacitinib (Rinvoq), od prethodno izdvojenih najčešće prijavljenih nuspojava opisan je jedino herpes zoster, također u kategoriji čestih nuspojava.

Nedjelotvornost lijeka se većinom originalno prijavljuje kao sekundarna neučinkovitost lijeka, odnosno nedjelotvornost koja se javila nakon što je lijek pokazao povoljno djelovanje na tijek bolesti.

U vremenskom razdoblju od 2013. do 2021. godine 57,3 % ukupno zaprimljenih sumnji na nuspojave JAK inhibitora čine neozbiljne prijave što je niže u odnosu na 63% i 59% koliko čine neozbiljne prijave zaprimljene za sve lijekove tijekom 2018. i 2019. godine. Zaprimljena je 41 ozbiljna prijava sumnji na nuspojavu što čini 42,7% ukupnog broja zaprimljenih prijava. Udio zaprimljenih ozbiljnih prijava za JAK inhibitore veći je nego udio zaprimljenih ozbiljnih prijava na sve lijekove 2019. godine koji iznosi 41%. Prethodnu rečenicu potkrepljuje i činjenica da se reumatoidni artritis i ulcerozni kolitis nalaze na IME listi te da je najčešći kriterij ozbiljnosti među prijavama na JAK inhibitore kojim je ocijenjena ozbiljnost "drugo medicinski važno stanje", s 29,2% (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojave/>).

Visok udio ozbiljnih nuspojava JAK inhibitora upućuje da je nužno pozorno praćenje terapije. Prevencija i pravovremena reakcija na nuspojave je neophodna za održavanje kvalitete života pacijenata i pružanje najbolje zdravstvene skrbi. U tu svrhu liječnik i ljekarnik koji izdaju lijek trebali bi kroz razgovor s pacijentom proći odgovarajuće mjere minimizacije rizika za reakcije

opisane u kartici koju pacijent dobije uz lijek. U kartici su navedene osnovne informacije i teme za razgovor koje pružaju kontekst i upute za pravilno upravljanje rizikom za ključne sigurnosne aspekte u informacijama o lijeku, a to su: ozbiljne i oportunističke infekcije, rizik venske tromboembolije, malignih bolesti i kardiovaskularnih događaja, promjene lipidnih parametara, cijepljenje, trudnoća i dojenje, kontraindikacije i slično (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>).

Najveći broj prijava sumnji nuspojava zaprimljen je za JAK inhibitor tofacitinib, komercijalno dostupan kao Xeljanz. Razlog tomu može biti činjenica što je prvi JAK inhibitor odobren u Hrvatskoj te njegova dostupnost za nekoliko indikacija - reumatoidni artritis, psorijatični artritis i ulcerozni kolitis. Od ukupno 50 zaprimljenih prijava, 54 % čine ne-ozbiljne prijave, njih 27, dok ostalih 46 % čine ozbiljne. Od ukupno 23 ozbiljne prijave sumnji na nuspojavu lijeka, samo je jedna rezultirala smrću (2%). Najčešće prijavljivane reakcije bile su nedjelotvornost lijeka, artralgija, umor i vrućica.

Inhibitor Janus kinaze baricitinib, komercijalno dostupan kao Olumiant, drugi je po broju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave. Od ukupno 40 zaprimljenih prijava, njih 24 smatraju se ne-ozbiljnima što čini 60 %. Preostalih 40 % prijava ocijenjeno je ozbiljnima. Od 16 ozbiljnih prijava, ni jedna nije rezultirala smrtnim ishodom. Najčešće prijavljivane reakcije bile su nedjelotvornost lijeka (12,5%), herpes zoster (12,5%), duboka venska tromboza (10,0%) te povišenje alanin (7,5%) i aspartat (7,5%) aminotransferaze.

Za JAK inhibitor upadacitinib, komercijalno dostupan kao Rinvoq, obrađeno je 6 prijava sumnji na nuspojave. Razlog tomu može biti što je kasnije odobren u Republici Hrvatskoj nego tofacitinib i baricitinib. Od 6 zaprimljenih prijava, četiri su ocijenjene kao ne-ozbiljne što čini 66,7 %, dok je preostalih 33,3 % ocijenjeno ozbiljnim. Od dvije ozbiljne prijave sumnji na nuspojave, ni jedna nije rezultirala smrću. Najčešće prijavljivane reakcije bile su povišenje kolesterola u krvi (33,3 %), nedjelotvornost lijeka (33,3 %) te povišenje lipoproteina niske gustoće (33,3 %).

## 5. ZAKLJUČCI

Posljednih godina identificirani su molekularni putevi koji reguliraju imunski odgovor na substancijskoj razini, što je zauzvrat dovelo do razvoja brojnih novih lijekova. Jedan od tih puteva svakako je i JAK/STAT put koji olakšava prijenos signala citokina i drugih molekula te ima ključnu ulogu u patogenezi imunski posredovanih bolesti. Posljednjeg desetljeća razvijeni su i testirani lijekovi koji blokiraju jednu ili više molekula uključenih u ovaj signalni put, poznati pod nazivom JAK inhibitori ili JAKinibi. Iako je težište JAK inhibitora u liječenju kroničnih upalnih bolesti prvenstveno reumatoidni artritis, postoje i druga stanja u kojima bi ovi lijekovi mogli poslužiti kao terapijska opcija. Alopecija, autoimuni uveitis, atopijski dermatitis, interferonopatije, psorijaza, psorijatični artritis i upalne bolesti crijeva - Chronova bolest i ulcerozni kolitis samo su neke autoimune upalne bolesti koje podrazumijevamo pod tim stanjima (Fragoulis i sur., 2019).

U Republici Hrvatskoj u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 11. srpnja 2021. godine zaprimljeno je ukupno 96 prijava sumnji na nuspojave JAK inhibitora.

Najviše prijava zaprimljeno je za pacijente životne dobi od 45 do 64 godine. Gledajući spol, veći broj prijava zabilježen je za pacijente ženskog spola. Nije zaprimljena nijedna prijava sumnje na nuspojavu kod djece.

Zaprimljene prijave odnose se na lijekove s djelatnim tvarima baricitinib, tofacitinib i upadacitinib, dok su najčešće prijavljeni lijekovi u istodobnoj primjeni pripadali skupinama imunosupresiva ili analgetika.

Najveći broj nuspojava zabilježen je za organske sustave Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene, Infekcije i infestacije, Pretrage te Poremećaji probavnog sustava. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su nedjelotvornost lijeka, herpes zoster, artralgiya i umor.

Većina prijava nije ocijenjena ozbiljnima, a od 42,7 % ozbiljno ocijenjenih prijava, jedna je rezultirala smrću. Najviše slučajeva klasificirano je ozbiljnima prema kriteriju ostala medicinski značajna stanja. Najveći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen je 2020. i 2021. godine.

U vremenskom periodu od 2015. do 2019 godine najveće povećanje udjela u ukupnoj potrošnji u kunama imala je ATK skupina L – lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, u koju spadaju i JAK inhibitori. Lijekovi iz ATK skupine L imali su udio od 19,3 % u ukupnoj financijskoj potrošnji u 2015. godini, u usporedbi s 28,7 % u 2019. godini što upućuje na izraziti porast potrošnje navedenih lijekova

(<https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2015-2019.pdf>).

Osim potrošnje lijekova, i broj prijavi sumnji na nuspojave u kontinuiranom je porastu proteklih godina, što govori u prilog većoj osviještenosti zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijekova o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave. Tome pridonosi kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijekova o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave.

## 6. LITERATURA

Abraham J. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Handbook of transnational economic governance regimes. *Martinus Nijhoff Publishers*, 2009; pp. 1041-1053.

Amador-Patarroyo MJ, Rodriguez-Rodriguez A, Montoya-Ortiz G. How Does Age at Onset Influence the Outcome of Autoimmune Diseases? *Autoimmune Diseases*, 2012; vol. 2012, Article ID 251730, 7 stranica.

Assessment report - Jyseleca, 2020.,

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf), pristupljeno 11.6.2021.

Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, i sur. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy, Wiley*, 2018; 73 (6), str. 1284-1293.

Bechman K, Subesinghe S, Norton S, i sur. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2019; 58:1755.

Brooks AJ, Dai W, O'Mara ML, Abankwa D, Chhabra Y, Pelekanos RA, Gardon O, Tunny KA, Blucher KM, Morton CJ, Parker MW, Sierrecki E, Gambin Y, Gomez GA, Alexandrov K, Wilson IA, Doxastakis M, Mark AE, Waters MJ. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor. *Science*, 2014; 344:1249783.

Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, i sur. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*, 2016; 46:71.

Cohen S i Reddy V. Janus kinase inhibitors for rheumatologic and other inflammatory disorders: Biology, principles of use, and adverse effects, 2021;

<https://www.uptodate.com/contents/janus-kinase-inhibitors-for-rheumatologic-and-other-inflammatory-disorders-biology-principles-of-use-and-adverse-effects>, pristupljeno 11.6.2021.

Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, i sur. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014; 66:2924.

Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, i sur. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2021; 80:848.

Damsky W, Peterson D, Ramseier J, Al-Bawardy B, Chun H, Proctor D, Strand V, Flavell RA, King B. The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020;

Deon D, Ahmed S, Tai K, Scaletta N, Herrero C, Lee IH, Krause A, Ivashkiv LB. Cross-talk between IL-1 and IL-6 signaling pathways in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *The Journal of Immunology*, 2001; 167(9):5395-403. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, i sur. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*, 2019; 15;7(6): e00537.

Drug interactions checker, [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html), pristupljeno 25.10.2021.

ECCO EFCCA smjernice za oboljele od Chronove bolesti,

[https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA\\_smjernice\\_za\\_oboljele\\_od\\_Crohnove\\_bolesti.pdf](https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA_smjernice_za_oboljele_od_Crohnove_bolesti.pdf), pristupljeno 2.11.2021.

EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen, 2021.,



<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen>, pristupljeno 1.11.2021.

Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: A Nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care and Research*, 2013; 65(6), 870–878.

Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective. *Am J Pathol*, 2008; 173(3): 600–609.

FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>, pristupljeno 15. 1.2022.

Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2019; 58(Suppl 1):i43-i54.

Fridman JS, Scherle PA, Collins R, i sur. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *The Journal of Immunology*, 2010; 184:5298.

Ghoreschi K, Laurence A, O’Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*, 2009; 228:273–87.

Haan C, Behrmann I, Kreis S, Margue C. Jaks and cytokine receptors – an intimate relationship. *Biochem Pharmacol*, 2006; 72:1538–46.

Halmed baza lijekova – JAK inhibitori (ATK: L04AA37), <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>, pristupljeno 5.11.2021.

Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res*, 2020; 13: 519–531.

Hsu L i Armstrong AW. JAK Inhibitors: Treatment Efficacy and Safety Profile in Patients with Psoriasis. *Journal of Immunology Research*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/283617>

Kako pratimo sigurnost lijekova,

<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/>, pristupljeno 1.11.2021.

Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene*, Volume 285, Issues 1-2, 2002, str. 1-24.

Koletić ŽM. Biološki i bioslični lijekovi - pregled regulatornih smjernica o zamjenjivosti i analiza sumnji na nuspojave, 2019. urn:nbn:hr: 163:644223

Lista ozbiljnih nuspojava, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava>, pristupljeno 1.11.2021.

Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, 2011; Issue 10. Art. No.:CD008952.

McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, i sur. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*, 2019; 21:183.

Microsoft Excel, 2021., [https://hr.wikipedia.org/wiki/Microsoft\\_Excel](https://hr.wikipedia.org/wiki/Microsoft_Excel), pristupljeno 1.11.2021.

Mjere minimizacije rizika,

<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR>, pristupljeno 1.11.2021.

Moraga I, Gryshkova V, Hong WJ, Richter CP, Wernig G, Wilmes S, i sur. Tuning cytokine receptor signaling by re-orienting dimer geometry with surrogate ligands. *Cell*, 2015; 160:1196–208.

Myasoedova E, Crowson CS, Maradit Kremers H, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? *Arthritis Rheum*, 2010; 62(6):1576-82.

Olumiant: EPAR - Product information, 2021.,

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf), pristupljeno 15.10.2021.

O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, i sur. The JAK-STAT pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annu Rev Med*, 2015; 66: 311-328.

Parmentier JM, Voss J, Graff C, i sur. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatology*, 2018; 2:23.

Pismo zdravstvenim radnicima o inicijalnim rezultatima kliničkog ispitivanja o povećanju rizika od pojave ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti kod primjene lijeka Xeljanz (tofacitinib), 2021.,

<https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2021/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-inicijalnim-rezultatima-klinickog-ispitivanja-o-povecanju-rizika-od-pojave-ozbiljnih-kardiovaskularnih-dogadaja-i-malignih-bolesti-kod-primjene-lijeka-Xeljanz-tofacitinib/2580/>, pristupljeno 5.1.2022.

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti kod primjene lijeka Xeljanz (tofacitinib) u odnosu na terapiju inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), 2021.,

[https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC\\_Xeljanz\\_06072021.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC_Xeljanz_06072021.pdf), pristupljeno 1.11.2021.

Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od venske tromboembolije i povećanom riziku od ozbiljnih i smrtonosnih infekcija uz primjenu lijeka Xeljanz (tofacitinib), 2020.,

<https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-povecanom-ri>

[ziku-od-venske-tromboembolije-i-povecanom-riziku-od-ozbiljnih-i-smrtonosnih-infekcija-uz-prijavu-lijeka-Xeljanz--\(tofacitinib\).pdf](#), pristupljeno 1.11.2021.

Pojmovi - Što je farmakovigilancija,

<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi>, pristupljeno 1.11.2021.

Postupak - Kako prijaviti nuspojavu,

<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojau>, pristupljeno 1.11.2021.

Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2015.-2019., 2020.,

<https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2015-2019.pdf>, pristupljeno 2.11.2021.

Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13),

[https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html), pristupljeno 1.11.2021.

Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i), 2007.,

[https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojau-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojau-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27/](https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojau-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27/), pristupljeno 1.11.2021.

Rinvoq : EPAR - Product information, 2021.,

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf), pristupljeno 15.10.2021.

Rusman T, Van Bentum RE, Van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology*, Volume 59, Issue Supplement 4, 2020; str. 38–46.

Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2017; 15(6), 857–863.

Ślucznanowska-Głąbowska S, Ziegler-Krawczyk A, Szumilas K, Pawlik A. Role of Janus Kinase Inhibitors in Therapy of Psoriasis. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; 10(19): 4307.

Traves PG, Murray B, Campigotto F, i sur. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2021; 80:865.

Van Rompaey L, Galien R, van der Aar EM, i sur. Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases. *The Journal of Immunology*, 2013; 191:3568.

Vigibase, <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>, pristupljeno 1.11.2021.

Warren JL i O'Shea JJ. JAKS AND STATS: Biological Implications. *Annual Review of Immunology*, 1998, (Vol. 16:293-322).

Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017; 13, 234–243.

Winthrop KL, Park SH, Gul A, i sur. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016; 75:1133.

Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, i sur. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*, 2019; 21:89.

Xeljanz: EPAR - Product information, 2021.,

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf), pristupljeno 15.10.2021.

Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib): Drug Safety Communication - Initial Safety Trial Results Find Increased Risk of Serious Heart-related Problems and Cancer with Arthritis and Ulcerative Colitis Medicine, 2021.,

<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/xeljanz-xeljanz-xr-tofacitinib-drug-safety-communication-initial-safety-trial-results-find-increased>, pristupljeno 30.5.2021.

Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol*, 2016; 68:2612.

Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol*, 2004; 5(12):253.

Zakon o lijekovima, 2018, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN 76/13, 90/14, 100/18), <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>, pristupljeno 1.11.2021.

Žagar I. Metotreksat – zlatni standard u reumatologiji. *Medicus*, 2018; 27(1):95-100.

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

### 7.1. Sažetak

Citokini i faktori rasta su proteini koji posreduju aktivnost i preživljavanje brojnih stanica u organizmu. Jedan od načina kojim se to posredovanje odvija je i JAK/STAT signalizacijski put. Citokini se vežu za svoje receptore na površini stanica, konformacijskom promjenom se pokreće signalizacijska kaskada te nastavlja fosforilacijom. Janus (JAK) kinaze su unutarstanične tirozin kinaze, vezane uz citokinske receptore, zadužene za uzastopnu fosforilaciju nizvodnih molekula. Obzirom na širok utjecaj kojeg JAK/STAT put ima na imunosne i krvne stanice, ne čudi da su Janus kinaze postale atraktivna terapijska meta u liječenju autoimunih i hematoloških bolesti. Velik broj ciljeva na koje utječe inhibicija Janus kinaza ima i jednu manu, a to je sigurnosni profil ovih potentnih lijekova. Cilj ovog rada bio je analizirati nuspojave JAK inhibitora prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 11. srpnja 2021. godine te povećati svijest o sigurnosnom profilu ovih lijekova, kao i mjerama minimizacije rizika. Zaprimljene prijave sumnji na nuspojave analizirane su u odnosu na ukupan broj zaprimljenih prijava u zadanom razdoblju, prema vrsti prijavitelja, dobi i spolu pacijenta, ozbiljnosti reakcije, kriteriju ozbiljnosti, najčešće prijavljenim reakcijama, pripadnosti prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) te najčešće istodobno primijenjivanim lijekovima. Dobiveni rezultati i znanje o sigurnosnom profilu JAK inhibitora te mjerama minimizacije rizika omogućuju dodatnu edukaciju zdravstvenih radnika o učinkovitijoj prevenciji, otkrivanju i liječenju mogućih nuspojava.

## 7.2. Summary

Cytokines and growth factors are proteins that mediate the activity and survival of many cells in human body. One of the ways in which this mediation takes place is via JAK / STAT signaling path. Cytokines bind to their receptors on the cell surface and, by conformational change, trigger a signaling cascade which is continued by phosphorylation. Janus (JAK) kinases are intracellular tyrosine kinases which are associated with cytokine receptors. Kinases are responsible for the consequential phosphorylation of downstream molecules. Given the wide range of effects that JAK / STAT pathway has on immune and blood cells, the fact that Janus kinases have become an attractive therapeutic target in the treatment of autoimmune and hematological diseases is not surprising. A number of downstream targets affected by Janus kinase inhibition also has one disadvantage which is the safety profile of these potent drugs. The aim of this study was to analyze the side effects of JAK inhibitors reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia in the period from 1 January 2013 to 11 July 2021. Also, another intention was to increase awareness of the safe profile of these drugs and risk minimization measures. Received reports of suspected adverse reactions were analyzed in relation to the total number of received reports in a given period, reporter qualification, age and sex of the patient, seriousness of reactions, seriousness criteria, most commonly reported reactions, reported reactions by MedDRA organic classification (Medical Dictionary for Regulatory Affairs) and most commonly applied medicines. The obtained results and knowledge about the safe profile of JAK inhibitors and risk minimization measures enable additional education of healthcare professionals on effective prevention, detection and treatment of possible side effects, all with the purpose of improving the quality of life of patients.





## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Kneza Domagoja 2, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### ANALIZA SIGURNOSNOG PROFILA JAK INHIBITORA NA TEMELJU ZAPRIMLJENIH PRIJAVA SUMNJI NA NUSPOJAVE

Lora Pavlinović

#### SAŽETAK

Citokini i faktori rasta su proteini koji posreduju aktivnost i preživljavanje brojnih stanica u organizmu. Jedan od načina kojim se to posredovanje odvija je i JAK/STAT signalizacijski put. Citokini se vežu za svoje receptore na površini stanica, konformacijskom promjenom se pokreće signalizacijska kaskada te nastavlja fosforilacijom. Janus (JAK) kinaze su unutarstanične tirozin kinaze, vezane uz citokinske receptore, zadužene za uzastopnu fosforilaciju nizvodnih molekula. Obzirom na širok utjecaj kojeg JAK/STAT put ima na imunosne i krvne stanice, ne čudi da su Janus kinaze postale atraktivna terapijska meta u liječenju autoimunih i hematoloških bolesti. Velik broj nizvodnih ciljeva na koje utječe inhibicija Janus kinaza ima i jednu manu, a to je sigurnosni profil ovih potentnih lijekova. Cilj ovog rada bio je analizirati nuspojave JAK inhibitora prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 11. srpnja 2021. godine te povećati svijest o sigurnosnom profilu ovih lijekova, kao i mjerama minimizacije rizika. Zaprimljene prijave sumnji na nuspojave analizirane su u odnosu na ukupan broj zaprimljenih prijava u zadanom razdoblju, prema vrsti prijavitelja, dobi i spolu pacijenta, ozbiljnosti reakcije, kriteriju ozbiljnosti, najčešće prijavljenim reakcijama, pripadnosti prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) te najčešće istodobno primijenjivanim lijekovima. Dobiveni rezultati i znanje o sigurnosnom profilu JAK inhibitora te mjerama minimizacije rizika omogućuju dodatnu edukaciju zdravstvenih radnika o učinkovitijoj prevenciji, otkrivanju i liječenju mogućih nuspojava, a sve sa svrhom poboljšanja kvalitete života pacijenata.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 52 stranice, 16 grafičkih prikaza, 3 tablice i 62 literaturnia navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Janus kinaze, JAK inhibitori, Jakinibs, nuspojave, sigurnosni profil, mjere minimizacije rizika

Mentor: **Doc. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Doc. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Prof. dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: ožujak 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre of Applied Pharmacy  
Kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### ANALYSIS OF THE SAFETY PROFILE OF JAK INHIBITORS BASED ON THE RECEIVED REPORTS OF SUSPECTED SIDE EFFECTS

**Lora Pavlinović**

#### SUMMARY

Cytokines and growth factors are proteins that mediate the activity and survival of many cells in human body. One of the ways in which this mediation takes place is via JAK / STAT signaling path. Cytokines bind to their receptors on the cell surface and, by conformational change, trigger a signaling cascade which is continued by phosphorylation. Janus (JAK) kinases are intracellular tyrosine kinases which are associated with cytokine receptors. Kinases are responsible for the consequential phosphorylation of downstream molecules. Given the wide range of effects that JAK / STAT pathway has on immune and blood cells, the fact that Janus kinases have become an attractive therapeutic target in the treatment of autoimmune and hematological diseases is not surprising. A number of downstream targets affected by Janus kinase inhibition also has one disadvantage which is the safety profile of these potent drugs. The aim of this study was to analyze the side effects of JAK inhibitors reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia in the period from 1 January 2013 to 11 July 2021. Also, another intention was to increase awareness of the safe profile of these drugs and risk minimization measures. Received reports of suspected adverse reactions were analyzed in relation to the total number of received reports in a given period, reporter qualification, age and sex of the patient, seriousness of reactions, seriousness criteria, most commonly reported reactions, reported reactions by MEdDRA organic classification (Medical Dictionary for Regulatory Affairs) and most commonly applied medicines. The obtained results and knowledge about the safe profile of JAK inhibitors and risk minimization measures enable additional education of healthcare professionals on effective prevention, detection and treatment of possible side effects, all with the purpose of improving the quality of life of patients.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 52 pages, 16 figures, 3 tables and 62 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Janus kinases, JAK inhibitors, Jakinibs, side effects, safety profile, risk minimization measures

Mentor: **Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D.**, *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach Rojceky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: March 2022.