



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352698/2021 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny ordlyd i produktinformation — uddrag af PRAC's anbefalinger vedrørende signaler — del 2

Vedtaget på PRAC's møde den 7.-10. juni 2021

Ordlyden til opdatering af produktinformationen i dette dokument er et uddrag af dokumentet "PRAC's anbefalinger om signaler", der indeholder den fulde tekst til PRAC's anbefalinger for ajourføring af produktinformationen og visse generelle retningslinjer for håndtering af signaler. Den kan ses [her](#) (kun på engelsk).

Ny tekst, der skal tilføjes i produktinformationen, er understreget. Nuværende tekst, der skal slettes, er gennemstreget.

1. Ceftriaxon – hepatitis (EPITT nr. 19603)

Produktresumé

4.8. Bivirkninger

Under systemorganklassen "Lever og galdeveje" med hyppigheden "ikke kendt"

Hepatitis^c

Kolestatisk hepatitis^{b,c}

^b Se pkt. 4.4

^c Sædvanligvis reversibel ved seponering af ceftriaxon

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Under hyppigheden "Ikke kendt"

¹ Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).

² Minor edits were implemented in the Danish translation of the tofacitinib product information on 18 August 2021.



Problemer med galdeblæren og/eller leveren, som kan medføre smerter, kvalme, opkastning, kvalme og opkastning, gulfarvning af huden, kløe, usædvanlig mørk urin og lerfarvet afføring.

2. Tofacitinib – alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter, bortset fra non-melanom hudkræft, fra et klinisk studie (EPITT nr. 19382)

Produktresumé

4.2. Dosering og administration

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år. Der er begrænsede data for patienter ≥ 75 år. Se pkt. 4.4 vedrørende brug til patienter over 65 år.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Brug til patienter over 65 år

I betragtning af den øgede risiko for alvorlige infektioner, myokardieinfarkt og maligniteter med tofacitinib hos patienter over 65 år bør tofacitinib kun anvendes hos disse patienter, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig (se yderligere oplysninger nedenfor i pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Risici og fordele ved behandlingen skal overvejes, inden behandling med tofacitinib påbegyndes hos patienter:

[...]

- som er over 65 år

Da incidensen af infektioner generelt er højere hos ældre mennesker og hos diabetikere, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre mennesker og diabetikere (se pkt. 4.8). Tofacitinib bør kun ~~overvejes~~ anvendes hos patienter over 65 år, hvis ingen anden egnet ~~alternative~~ behandling er tilgængelig (se pkt. 5.1).

Viral reaktivering

[...]

Væsentlige kardiovaskulære hændelser (herunder myokardieinfarkt)

Der er observeret væsentlige kardiovaskulære hændelser hos patienter, der tager tofacitinib.

I et randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en øget forekomst af myokardieinfarkt hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1). Tofacitinib bør kun overvejes hos patienter over 65 år, patienter, der ryger eller har røget, og patienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer, hvis ingen anden egnet behandling er tilgængelig.

Malignitet og lymfoproliferative forstyrrelser

~~Risici og fordele ved behandling med tofacitinib skal overvejes, inden behandlingen påbegyndes hos patienter med nuværende malignitet eller malignitet i anamnesen bortset fra vellykket behandling af non-melanom hudkræft (NMSC), og hvis man overvejer at fortsætte behandlingen med tofacitinib hos patienter, der udvikler en malignitet. Det er muligt, at tofacitinib påvirker kroppens forsvarsmekanismer mod maligniteter.~~

Der er observeret lymfomer hos patienter, som blev behandlet med tofacitinib. I forhold til den almene befolkning kan risikoen for, at patienter med RA udvikler lymfom, være højere (op til mange gange), særligt hos patienter med meget aktiv sygdom. Tofacitinibs indvirkning på udviklingen af lymfom er ukendt.

Andre maligniteter, der blev observeret i kliniske studier og efter markedsføring, inkluderer, men er ikke begrænset til lungekræft, brystkræft, melanom, prostatakkræft og pancreaskræft.

Det vides ikke, hvilken effekt behandling med tofacitinib har for udvikling af maligniteter og deres forløb.

Tofacitinib kan påvirke værtens forsvar mod malignitet.

I et randomiseret sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor sås en øget forekomst af maligniteter, bortset fra NMSC, navnlig lungekræft og lymfom i forhold til tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

I andre kliniske studier og efter markedsføring er der også set tilfælde af lungekræft og lymfom hos patienter i behandling med tofacitinib.

Andre maligniteter, der blev observeret hos patienter i behandling med tofacitinib i kliniske studier og efter markedsføring, inkluderer, men er ikke begrænset til brystkræft, melanom, prostatakkræft og pancreaskræft.

Hos patienter over 65 år, patienter, der ryger eller har røget, og patienter med andre maligne risikofaktorer (f.eks. nuværende malignitet eller malignitet i anamnesen bortset fra vellykket behandling af non-melanom hudkræft) bør tofacitinib kun anvendes, hvis der ikke er nogen anden egnet behandling tilgængelig.

Kardiovaskulær risiko

RA og PsA patienter har større risiko for kardiovaskulær sygdom. Risikofaktorer (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi) for patienter, som behandles med tofacitinib, skal håndteres som en integreret del af patientbehandlingen.

4.8. Bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger i løbet af de første tre måneder i dobbeltblinde placebo- eller MTX-kontrollerede kliniske studier var hovedpine, øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, diarré, kvalme og hypertension (se tabel 6, bivirkninger baseret på alle studievarigheder).

Systemorganklasse: Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Hyppighed "Ikke almindelig": Lungekræft

Hyppighed "sjælden": Lymfom

Systemorganklasse: Hjerte

Hyppighed "Ikke almindelig": Myokardieinfarkt

Reumatoid artrit

I et stort, randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev VTE observeret med en øget og dosisafhængig incidens hos patienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere. Størstedelen af disse hændelser var alvorlige og nogle medførte dødsfald. I en foreløbig sikkerhedsanalyse var incidensraterne (95 % CI) for PE for tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) og 0,09 (0,02-0,26) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Sammenlignet med TNF-hæmmere var risikoforholdet for PE henholdsvis 5,96 (1,75-20,33) og 2,99 (0,81-11,06) for tofacitinib 10 mg to gange dagligt og tofacitinib 5 mg to gange dagligt (se pkt. 5.1).

I en undergruppeanalyse af patienter med VTE-risikofaktorer i ovennævnte interimanalyse af studiet var risikoen for PE yderligere øget. Sammenlignet med TNF-hæmmere var risikoforholdet for PE 9,14

(2,11-39,56) for tofacitinib 10 mg to gange dagligt og 3,92 (0,83-18,48) for tofacitinib 5 mg to gange dagligt.

Myokardieinfarkt

Reumatoid artrit

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre og havde mindst én yderligere³ kardiovaskulær risikofaktor, var incidensraterne (95 % CI) for ikke-dødeligt myokardieinfarkt for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) og 0,16 (0,07, 0,31) patienter med hændelser pr. 100 patientår. Der er rapporteret få tilfælde af dødelig myokardieinfarkt hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.1). Undersøgelsen krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i 3 år.

Maligniteter, bortset fra NMSC

Reumatoid artrit

I et stort (N=4.362) randomiseret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år og ældre, og havde mindst én kardiovaskulær risikofaktor, var incidensraterne (95 % CI) for lungekræft for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere henholdsvis 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) og 0,13 (0,05, 0,26) patienter med hændelser pr. 100 patientår (se pkt. 4.4 og 5.1). Undersøgelsen krævede, at mindst 1.500 patienter skulle følges i 3 år.

Incidensraterne (95 % CI) for lymfom for tofacitinib 5 mg to gange dagligt, tofacitinib 10 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere var henholdsvis 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) og 0,02 (0,00, 0,10) patienter med hændelser pr. 100 patientår (se pkt. 4.4 og 5.1).

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Kontrollerede langtidssikkerhedsdata

Studie ORAL Surveillance (A3921133) var et stort (N=4362), randomiseret, aktivt kontrolleret sikkerhedsovervågningsstudie efter tilladelse til markedsføring hos patienter med reumatoid artrit, som var mindst 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere⁴ kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer defineres som: Nuværende ryger, diagnose med hypertension, diabetes mellitus, slægtsanamnese med præmatur koronar hjertesygdom, anamnese med koronararteriesygdom, herunder anamnese med revaskularisering, koronar bypass operation, myokardieinfarkt, hjertestop, ustabil angina pectoris, akut koronarsyndrom og tilstedeværelsen af ekstraartikulær sygdom associeret med RA, f.eks. knuder, Sjögrens syndrom, anæmi ved kronisk sygdom, lungemanifestationer). Patienterne skulle have en stabil dosis methotrexat ved starten af studiet, dosisjustering var tilladt under studiet.

Patienter blev randomiseret til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to gange dagligt, tofacitinib 5 mg to gange dagligt eller en TNF-hæmmer (TNF-hæmmeren var enten etanercept 50 mg én gang om ugen eller adalimumab 40 mg hver fjortende dag) i et forhold på 1:1:1. De co-primære effektmål er adjudikeret malignitet (ikke NMSC) og adjudikerede større uønskede kardiovaskulære hændelser; den samlede incidens og statistiske vurdering af effektmålene er var blindet. Dette studie er var et hændelsesdrevet studie, der også kræver mindst 1500 patienter, der følges i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to gange dagligt er blevet stoppet og skiftet til 5 mg to gange dagligt på grund af et dosisafhængigt tegn på venøse tromboemboliske hændelser (VTE). For patienter i den gruppe, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, blev de data, der blev indsamlet før og efter dosisskiftet, analyseret i den oprindeligt randomiserede behandlingsgruppe.

Studiet opfyldte ikke non-inferioritetskriteriet for den primære sammenligning af de kombinerede tofacitinib-doser til TNF-hæmmer, da den øvre grænse for 95 % CI for risikoforholdet oversteg det

³ Missing word added in the Danish translation on 18 August 2021.

⁴ Missing word added in the Danish translation on 18 August 2021.

præspecificerede non-inferioritetskriterium på 1,8 for ikke-vurderet alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter og adjudikerede maligne lidelser, bortset fra NMSC. De endelige resultater er angivet nedenfor for alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter, myokardieinfarkt, maligniteter, bortset fra NMSC, lungekræft og lymfom for hver randomiseret behandlingsarm. Resultaterne af den foreløbige sikkerhedsanalyse (2019) foreligger for venøse tromboemboliske hændelser, alvorlige infektioner og mortalitet.

Alvorlige kardiovaskulære hændelser og maligniteter (inklusive myokardieinfarkt)

Der er set en stigning i ikke-dødeligt myokardieinfarkt hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere.

Tabel 12: Incidensrate og risikoforhold for alvorlige kardiovaskulære hændelser og myokardieinfarkt

	<u>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</u>	<u>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt^a</u>	<u>Al tofacitinib^b</u>	<u>TNF-hæmmer (TNFi)</u>
MACE^c				
<u>IR (95 % CI) pr. 100 PY</u>	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
<u>HR (95 % CI) vs TNFi</u>	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Fatal MI^c				
<u>IR (95 % CI) pr. 100 PY</u>	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
<u>HR (95 % CI) vs TNFi</u>	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Ikke-fatal MI^c				
<u>IR (95 % CI) pr. 100 PY</u>	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
<u>HR (95 % CI) vs TNFi</u>	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Den gruppe, der blev behandlet med tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

^b Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

^c Baseret på hændelser under behandlingen eller inden for 60 dage efter seponering af behandlingen.

Forkortelser: MACE = alvorlige kardiovaskulære hændelser, MI = myokardieinfarkt, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = risikoforhold, CI = konfidensinterval, PY = patientår, Inf = uendelig

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af myokardieinfarkt (dødelig udgang og ikke-dødelig udgang) blev identificeret ved hjælp af en Multivariat Cox-model med retrospektiv udvælgelse: alder \geq 65 år, mandlig, nuværende eller tidligere ryger, anamnese med diabetes og anamnese med koronararteriesygdom (som omfatter myokardieinfarkt, koronar hjertesygdom, stabil angina pectoris eller koronararterieprocedurer) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Maligniteter

Der er observeret en stigning i maligniteter, bortset fra NMSC, navnlig lungekræft og lymfom, hos patienter i behandling med tofacitinib sammenholdt med TNF-hæmmere.

Tabel 13: Incidensrate og risikoforhold for maligniteter, bortset fra NMSC^a

	<u>Tofacitinib 5 mg to gange dagligt</u>	<u>Tofacitinib 10 mg to gange dagligt^b</u>	<u>Al tofacitinib^c</u>	<u>TNF-hæmmer (TNFi)</u>
Maligniteter, bortset fra NMSC				
<u>IR (95 %-CI) pr. 100 PY</u>	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
<u>HR (95 %-CI) vs TNFi</u>	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Lungekræft				
<u>IR (95 %-CI) pr. 100 PY</u>	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
<u>HR (95 %-CI) vs TNFi</u>	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	

Lymfom				
IR (95 %-CI) pr. 100 PY	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (95 %-CI) vs TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Baseret på hændelser i forbindelse med behandling eller efter seponering af behandlingen indtil afslutningen af studiet.

^b Den gruppe, der fik tofacitinib 10 mg to gange dagligt, omfatter data fra patienter, der blev skiftet fra tofacitinib 10 mg to gange dagligt til tofacitinib 5 mg to gange dagligt som følge af en modifikation af studiet.

^c Kombineret tofacitinib 5 mg to gange dagligt og tofacitinib 10 mg to gange dagligt.

Forkortelser: NMSC = non-melanom hudkræft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = incidensrate, HR = risikoforhold, CI = konfidensinterval, PY = patientår

Følgende prædiktive faktorer for udvikling af maligniteter, bortset fra NMSC, blev identificeret ved hjælp af en Multivariat Cox-model med retrospektiv udvælgelse: alder \geq 65 år og nuværende eller tidligere rygning (se pkt. 4.4 og 4.8).

Alvorlige infektioner

I en interimanalyse af Fikke-dødelige, alvorlige infektioner var incidensraterne (95 % CI) pr. 100 patientår henholdsvis 3,51 (2,93 4,16), 3,35 (2,78 4,01) og 2,79 (2,28 3,39) for henholdsvis tofacitinib 10 mg og 5 mg to gange dagligt og TNF-hæmmere. Risikoen for alvorlige (dødelige og ikke dødelige) infektioner var yderligere øget hos patienter over 65 år sammenlignet med yngre patienter i studie A3921133.

Indlægseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xeljanz

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager XELJANZ:

[...]

- hvis du er over 65 år, hvis du nogensinde har haft en eller anden form for kræft, og også hvis du ryger eller har røget. XELJANZ kan øge din risiko for visse former for kræft. Der er rapporteret om kræft i de hvide blodlegemer, lungekræft, lymfom og andre former for kræft (såsom brystkræft, lungekræft, melanom, prostatakræft og kræft i bugspytkirtlen) hos patienter, der blev behandlet med XELJANZ. Hvis du får kræft, mens du tager XELJANZ, vil din læge overveje, om behandlingen skal stoppes.

[...]

- hvis du har problemer med hjertet, forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol, og også hvis du ryger eller har røget.

Der er rapporteret om patienter behandlet med XELJANZ, der har fået blodpropper i lunger eller vener. Din læge vil tage stilling til din risiko for, at du udvikler blodpropper i lungerne eller venerne, og beslutte, om XELJANZ er egnet til dig. Hvis du allerede har haft problemer med blodpropper i lunger og vener eller har en øget risiko for at få dem (f.eks.: Hvis du er svært overvægtig, har kræft, hjerteproblemer, diabetes, har haft et hjerteanfald (inden for de seneste 3 måneder), for nylig har gennemgået en større operation, hvis du bruger hormonel prævention/hormonerstatningsbehandling, eller hvis du eller et nært familiemedlem har en koagulationsdefekt), hvis du er ældre, eller hvis du ryger eller har røget, kan din læge beslutte, at XELJANZ ikke er egnet til dig.

Der er rapporteret om patienter behandlet med XELJANZ, der har haft hjerteproblemer, herunder hjerteanfald. Din læge vil tage stilling til din risiko for at udvikle hjerteproblemer og beslutte, om XELJANZ er egnet til dig. Kontakt straks lægen, hvis du udvikler tegn og symptomer på et hjerteanfald, herunder svære brystsmerter eller trykken for brystet (der kan sprede sig til arme, kæbe, hals, ryg), åndenød, koldsved, svimmelhed eller pludselig svimmelhed.

Ældre

[...]

Patienter på 65 år og derover kan have øget risiko for infektioner, hjerteanfald og visse former for kræft. Din læge kan beslutte, at XELJANZ ikke er egnet til dig.

4. Bivirkninger

Mulige alvorlige bivirkninger

[...]

Der er også rapporteret om lungekræft, kræft i de hvide blodlegemer og hjerteanfald.

[...]

Tegn på hjerteanfald (ikke almindelig) omfatter:

- alvorlige bryst smerter eller trykken for brystet (der kan brede sig til arme, kæbe, hals, ryg)
- åndenød
- koldsved
- svimmelhed eller pludselig svimmelhed

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): lungekræft [...]

Sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer): blodforgiftning (sepsis), lymfom (kræft i de hvide blodlegemer⁵) [...]

⁵ Minor edit implemented on 18 August 2021 in line with the English original text.