



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352701/2021 Corr^{2 3}
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Recomendaciones del PRAC sobre señales: nuevo texto de información sobre el producto – Parte 2

Adoptado por el PRAC en su reunión del 7-10 de junio de 2021

El texto de la información sobre el medicamento de este documento se ha extraído del documento «Recomendaciones del PRAC sobre señales» que contiene el texto completo de las recomendaciones del PRAC para la actualización de la información sobre el producto, así como algunas normas generales sobre la gestión de las señales. Dicho documento se puede encontrar [aquí](#) (solo en inglés).

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el medicamento aparece subrayado. El texto actual que se debe suprimir aparece ~~tachado~~.

1. Ceftriaxona – Hepatitis (EPITT n.º 19603)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.8. Reacciones adversas

En SOC «Trastornos hepatobiliares», con frecuencia «no conocida»

Hepatitis^c

Hepatitis colestásica^{b,c}

^b Ver sección 4.4

^c Normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento con ceftriaxona

Prospecto

4. Posibles efectos adversos

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

² The Spanish translation of the tofacitinib product information was revised in line with the original English text on 5 August 2021 (pages 2-7).

³ A typo in the Spanish translation of the tofacitinib product information was corrected on 31 August 2021 (page 5).



Con frecuencia «no conocida»

Problemas con la vesícula biliar o el hígado, que pueden causar dolor, náuseas, vómitos, sensación de enfermedad y malestar, coloración amarillenta de la piel, picor, orina anormalmente oscura y heces de color de arcilla.

2. Tofacitinib – Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y tumores malignos, excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM), de un ensayo clínico (EPITT n.º 19382)⁴

Resumen de las características del producto

4.2. Posología y forma de administración

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Ver sección 4.4 sobre el Uso en pacientes mayores de 65 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en pacientes mayores de 65 años

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de infecciones graves, infarto de miocardio y neoplasias malignas con tofacitinib en pacientes mayores de 65 años, solo se debe utilizar tofacitinib en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas (ver más detalles a continuación en las secciones 4.4 y 5.1).

Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib, en pacientes:

[...]

- ~~mayores de 65 años~~

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver la sección 4.8). En pacientes mayores de 65 años, tofacitinib se debe ~~considerar utilizar~~ únicamente si no se dispone de otros tratamientos alternativos adecuados (ver la sección 5.1).

Reactivación viral

[...]

Acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluido infarto de miocardio)

Se han observado acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) en pacientes que toman tofacitinib.

En un estudio aleatorizado de seguridad posterior a la autorización en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de infartos de miocardio con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver las secciones 4.8 y 5.1). En pacientes mayores de 65 años, pacientes que son fumadores

⁴ The Spanish translation of the tofacitinib product information was revised in line with the original English text on 5 August 2021.

actualmente o lo fueron en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, tofacitinib solo debe utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

~~Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con cáncer de piel (CPDM) actual o previo de malignidad distinto de un cáncer de piel (CPDM) no tratado con éxito, o cuando se considere continuar con tofacitinib en pacientes que desarrollen un tumor maligno. Existe la posibilidad de que tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a los tumores malignos.~~

~~Se han observado linfomas en pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con AR, especialmente aquellos con enfermedad muy activa, pueden tener un mayor riesgo (hasta varias veces) que la población general de desarrollar linfoma. El efecto del tofacitinib en el desarrollo del linfoma es incierto.~~

~~En los estudios clínicos y en el período posterior a la comercialización se observaron otros tumores malignos, incluidos, entre otros, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el melanoma, el cáncer de próstata y el cáncer pancreático.~~

~~Se desconoce el efecto del tofacitinib en relación al desarrollo y el curso de tumores malignos.~~

Tofacitinib puede afectar a las defensas del huésped frente a los tumores malignos.

En un estudio aleatorizado de seguridad posterior a la autorización en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma (CPNM), especialmente cáncer de pulmón y linfoma, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver las secciones 4.8 y 5.1).

También se han observado cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con tofacitinib en otros estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización.

Se observaron otros tumores malignos en pacientes tratados con tofacitinib en los estudios clínicos y en el período posterior a la comercialización, incluidos, entre otros, el cáncer de mama, el melanoma, el cáncer de próstata y el cáncer pancreático.

En pacientes mayores de 65 años, pacientes que sean fumadores actualmente o lo hayan sido en el pasado y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad (p. ej., tumores malignos actuales o antecedentes de tumores malignos distintos de un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito), tofacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR y APs tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares. Los pacientes tratados con tofacitinib deben tener factores de riesgo (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia) gestionados como parte del tratamiento de referencia habitual.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los tres primeros meses de los ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo o MTX fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión (ver Tabla 6, Reacciones Adversas al Medicamento [RAM] de acuerdo a la duración de todos los estudios).

Sistema de clasificación de órganos: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

«Frecuencia poco frecuente»: Cáncer de pulmón

Frecuencia «rara»: Linfoma

Sistema de clasificación de órganos: Trastornos cardíacos

«Frecuencia poco frecuente»: Infarto de miocardio

Artritis reumatoide

En un estudio posautorización de seguridad, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó un aumento de la incidencia de TEV dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con inhibidores del TNF. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. En un análisis intermedio de seguridad, las tasas de incidencia (IC del 95 %) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32- 0,87), 0,27 (0,12- 0,52) y 0,09 (0,02- 0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el cociente de riesgo (Hazard Ratio HR, por sus siglas en inglés) para EP fue de 5,96 (1,75- 20,33) y 2,99 (0,81- 11,06) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente (ver sección 5.1).

En un análisis de subgrupos en pacientes con factores de riesgo de TEV en el análisis intermedio del estudio mencionado anteriormente, el riesgo de EP aumentó aún más. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP fue de 9,14 (2,11-39,56) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y 3,92 (0,83-18,48) para tofacitinib 5 mg dos veces al día.

Infarto de miocardio

Artritis reumatoide

En un estudio posautorización de seguridad aleatorizado de gran tamaño (N=4 362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las tasas de incidencia (IC del 95 %) de infarto de miocardio no mortal para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) y 0,16 (0,07-0,31) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente. Se notificaron pocos infartos de miocardio mortales con tasas similares en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver las secciones 4.4 y 5.1). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1 500 pacientes durante 3 años.

Tumores malignos excepto CPNM

Artritis reumatoide

En un estudio posautorización de seguridad aleatorizado de gran tamaño (N=4 362) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las tasas de incidencia (IC del 95 %) de cáncer de pulmón para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18- 0,51) y 0,13 (0,05- 0,26) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente (ver las secciones 4.4 y 5.1). El estudio requirió un seguimiento de al menos 1 500 pacientes durante 3 años.

Las tasas de incidencia (IC del 95 %) del linfoma para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron de 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) y 0,02 (0,00- 0,10) pacientes con episodios por cada 100 pacientes-año, respectivamente (ver las secciones 4.4 y 5.1).

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) es fue un estudio posautorización de seguridad de gran tamaño (N=4362), controlado con tratamiento activo y aleatorizado, en curso, de pacientes con artritis reumatoide de al menos 50 años de edad y mayores y que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo cardiovascular definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación coronaria (by pass arterial coronario), infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada a la artritis reumatoide, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares). Los pacientes debían recibir una dosis estable de metotrexato al inicio del estudio; durante el estudio se permitió un ajuste de la dosis.

Los pacientes fueron aleatorizados a tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o a un inhibidor del TNF (el inhibidor del TNF fue etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción de 1:1:1 sin enmascaramiento. Las variables de eficacia primarias ~~son~~ fueron neoplasias malignas, excluyendo el CPNM y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de las variables ~~están~~ estaban enmascarados. Se trata de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requiere al menos 1 500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el brazo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día. Para los pacientes del grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día, los datos recogidos antes y después del cambio de dosis se analizaron en el grupo de tratamiento aleatorizado original.

El estudio no cumplió el criterio de no inferioridad para la comparación primaria de las dosis combinadas de tofacitinib con el inhibidor del TNF, ya que el límite superior del IC del 95 % para el HR excedió el criterio de no inferioridad preespecificado de 1,8⁵ para las MACE adjudicadas y los tumores malignos adjudicados excluyendo el CPNM.

A continuación se presentan los resultados finales de MACE, infarto de miocardio, tumores malignos excluyendo CPNM, cáncer de pulmón y linfoma para cada grupo de tratamiento aleatorizado. Se facilitan los resultados de análisis de seguridad provisionales (2019) para el TEV, las infecciones graves y la mortalidad.

MACE (incluido infarto de miocardio)

Se observó un aumento del infarto de miocardio no mortal en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF.

Tabla 12: Tasa de incidencia y cociente de riesgo (Hazard Ratio) de MACE e infarto de miocardio

	<u>Tofacitinib 5 mg dos veces al día</u>	<u>Tofacitinib 10 mg dos veces al día^a</u>	<u>Ambas dosis de tofacitinib^b</u>	<u>Inhibidor del TNF (iTNF)</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>IR (IC del 95 %) por 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 (IC del 95 %) frente a iTNF</u>	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<u>IM mortal^c</u>				
<u>IR (IC del 95 %) por 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 (IC del 95 %) frente a iTNF</u>	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<u>IM no mortal^c</u>				
<u>IR (IC del 95 %) por 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 (IC del 95 %) frente a iTNF</u>	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.

^b Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.

^c Según los acontecimientos que se produzcan durante el tratamiento o en los 60 días siguientes a su interrupción.

Abreviaturas: MACE = acontecimientos cardiovasculares adversos mayores, IM = infarto de miocardio, TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = -paciente-año, Inf = infinito

Se identificaron los siguientes factores predictivos para el desarrollo de IM (mortales y no mortales) utilizando un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad ≥ 65 años, varones, tabaquismo actual o anterior, antecedentes de diabetes y antecedentes de enfermedad coronaria (que

⁵ Figure aligned with the original English text on 31 August 2021.

incluye infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable o procedimientos de arteria coronaria) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Enfermedades malignas

En pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF, se observó un aumento de los tumores malignos, excluido el CPNM, especialmente cáncer de pulmón y linfoma.

Tabla 13: Tasa de incidencia y cociente de riesgos de enfermedades malignas, excluido el CPNM^a

	<u>Tofacitinib 5 mg dos veces al día</u>	<u>Tofacitinib 10 mg dos veces al día^b</u>	<u>Ambas dosis de tofacitinib^c</u>	<u>Inhibidor del TNF (iTNF)</u>
<u>Neoplasias malignas excepto CPDM</u>				
<u>IR (IC del 95 %) por 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 (IC del 95 %) frente a iTNF</u>	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<u>Cáncer de pulmón</u>				
<u>IR (IC del 95 %) por 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 (IC del 95 %) frente a iTNF</u>	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<u>Linfoma</u>				
<u>IR (IC del 95 %) por 100 PY</u>	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
<u>HR (IC del 95 %) frente a iTNF</u>	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Basado en acontecimientos que ocurren durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento hasta el final del estudio.

^b El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.

^c Tofacitinib combinado 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.

Abreviaturas: CPNM = cáncer de piel no melanoma, TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = razón de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año

Se identificaron los siguientes factores predictivos para el desarrollo de tumores malignos, excluido el CPNM, mediante un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad ≥ 65 años y tabaquismo actual o anterior (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Infecciones graves

En un análisis intermedio, para las infecciones graves no mortales, las tasas de incidencia (IC del 95 %) por cada 100 pacientes-año fueron de 3,51 (2,93- 4,16), 3,35 (2,78- 4,01) y 2,79 (2,28- 3,39), para tofacitinib 10 mg y 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente. El riesgo de infecciones graves (mortales y no mortales) aumentó más en los pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes del estudio A3921133.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Xeljanz

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar XELJANZ:

[...]

- si tiene más de 65 años, si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer, y también si fuma actualmente o ha fumado en el pasado. XELJANZ puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Se han notificado ~~cáncer de leucocitos, cáncer de pulmón Linfoma~~ y otros cánceres (como el cáncer de mama pulmonar, melanoma, próstata y páncreas) en pacientes tratados con XELJANZ.

Si desarrolla cáncer mientras se encuentra en tratamiento con XELJANZ, su médico valorará si ha de interrumpir el tratamiento con XELJANZ.

[...]

- si padece problemas de corazón, presión arterial alta, colesterol alto, y también si fuma actualmente o ha fumado en el pasado.

Se han notificado casos de pacientes tratados con XELJANZ que han desarrollado coágulos de sangre en los pulmones o las venas. Su médico revisará su riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos en los pulmones o las venas y determinará si XELJANZ es apropiado para usted. Si ya ha tenido problemas por desarrollar coágulos sanguíneos en los pulmones y en las venas o tiene un mayor riesgo de desarrollarlos (por ejemplo: si tiene sobrepeso importante, cáncer, problemas de corazón, diabetes, ha experimentado un ataque al corazón (en los 3 meses anteriores), ha tenido una cirugía mayor reciente, si utiliza anticonceptivos hormonales\terapia hormonal sustitutiva, si se le ha identificado alguna anomalía en la coagulación a usted o a sus familiares cercanos), si tiene una edad avanzada o si fuma actualmente o ha fumado en el pasado, su médico puede decidir que XELJANZ no es adecuado para usted.

Se han notificado casos de pacientes tratados con XELJANZ que han tenido un problema de corazón, incluido un infarto de miocardio. Su médico evaluará su riesgo para desarrollar un problema de corazón y determinará si XELJANZ es adecuado para usted. Hable con su médico inmediatamente si presenta signos y síntomas de infarto de miocardio, como dolor torácico grave u opresión (que puede extenderse a los brazos, mandíbula, cuello, espalda), dificultad para respirar, sudor frío, mareo o mareos repentinos.

Personas de edad avanzada

[...]

Los pacientes de 65 años o mayores pueden presentar un mayor riesgo de infecciones, infarto de miocardio y algunos tipos de cáncer. Su médico puede decidir que XELJANZ no es adecuado para usted.

4. Posibles efectos adversos

Posibles efectos adversos graves

[...]

También se han notificado casos de cáncer de pulmón, cáncer de glóbulos blancos y de infarto de miocardio.

[...]

Los signos de infarto de miocardio (poco frecuentes) incluyen:

- dolor u opresión en el pecho (que pueden extenderse a los brazos, la mandíbula, el cuello y la espalda)
- dificultad al respirar
- sudor frío
- aturdimiento o mareos repentinos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): cáncer de pulmón [...]

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas): infección de la sangre (sepsis), linfoma (cáncer de los glóbulos blancos) [...]