



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352700/2021
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Νέα διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος – Αποσπάσματα από τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις – Μέρος 2

Εγκρίθηκαν κατά τη συνεδρίαση της PRAC στις 7-10 Ιουνίου 2021

Η διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος που περιλαμβάνεται στο παρόν έγγραφο προέρχεται από το έγγραφο με τίτλο «Συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις», το οποίο περιέχει ολόκληρο το κείμενο των συστάσεων της PRAC σχετικά με την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, καθώς και ορισμένες γενικές οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό των ενδείξεων. Διατίθεται επίσης [εδώ](#) (μόνο στην αγγλική γλώσσα).

Το νέο κείμενο που προστίθεται στις πληροφορίες του προϊόντος είναι υπογραμμισμένο. Το υφιστάμενο κείμενο που διαγράφεται επισημαίνεται με διακριτή γραφή.

1. Κεφτριαξόνη - Ηπατίτιδα (EPITΤ αριθ. 19603)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων» με συχνότητα «μη γνωστές»

Ηπατίτιδα^Υ

Χολοστατική ηπατίτιδα^{Β,Υ}

^ΒΒλ. παράγραφο 4.4

^ΥΣυνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή της κεφτριαξόνης

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



Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Με συχνότητα «μη γνωστή»

Προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη και/ή το ήπαρ, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν πόνο, ναυτία, έμετο, αίσθημα αδυναμίας και έμετο, κιτρίνισμα του δέρματος, κνησμό, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα και αργιλώδη κόπρανα.

2. Τοφασιτινίμη – Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) και κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) από κλινική δοκιμή (EPITT αριθ. 19382)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Βλ. παράγραφο 4.4 για χρήση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών

Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων, εμφράγματος του μυοκαρδίου και κακοηθειών με την τοφασιτινίμη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους εν λόγω ασθενείς μόνο εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. περισσότερες λεπτομέρειες στην παράγραφο 4.4 και στην παράγραφο 5.1).

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμης σε ασθενείς:

[...]

- ~~οι οποίοι είναι άνω των 65 ετών~~

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και στον διαβητικό πληθυσμό γενικά, η θεραπεία των ηλικιωμένων και των ασθενών με διαβήτη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς άνω των 65 ετών, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να ~~λαμβάνεται~~ χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες ~~εναλλακτικές~~ εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Επανενεργοποίηση του ιού

[...]

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου)

Έχουν παρατηρηθεί μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) σε ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη.

Σε μια τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου με τοφασπινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, ασθενείς οι οποίοι είναι υφιστάμενοι καπνιστές ή πρώην καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, η τοφασπινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Κακοήθεια και λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή

~~Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας με τοφασπινίμη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας, εκτός από επιτυχώς θεραπευμένο μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος (NMSC) ή όταν εξετάζεται η συνέχιση της τοφασπινίμης σε ασθενείς που εκδηλώνουν κακοήθεια. Υπάρχει η πιθανότητα η τοφασπινίμη να επηρεάζει τις άμυνες του ξενιστή ενάντια σε κακοήθειες.~~

~~Έχουν παρατηρηθεί λεμφώματα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασπινίμη. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ιδιαίτερα εκείνοι με υψηλή ενεργότητα νόσου, ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (έως και αρκετές φορές) από τον γενικό πληθυσμό για την εκδήλωση λεμφώματος. Η επίδραση της τοφασπινίμης στην εκδήλωση του λεμφώματος είναι αβέβαιη.~~

~~Παρατηρήθηκαν άλλες κακοήθειες σε κλινικές μελέτες και στο περιβάλλον μετά την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, του καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του μαστού, του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του παγκρέατος.~~

~~Η επίδραση της τοφασπινίμης στην εκδήλωση και την εξέλιξη των κακοηθειών δεν είναι γνωστή.~~

Η τοφασπινίμη ενδέχεται να επηρεάζει τις άμυνες του ξενιστή ενάντια σε κακοήθειες.

Σε μια τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, ιδιαίτερα καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα, με τοφασπινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασπινίμη έχει παρατηρηθεί και σε άλλες κλινικές μελέτες, καθώς και στο περιβάλλον μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Παρατηρήθηκαν άλλες κακοήθειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασπινίμη σε κλινικές μελέτες και στο περιβάλλον μετά την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, του καρκίνου του μαστού, του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του παγκρέατος.

Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, ασθενείς οι οποίοι είναι υφιστάμενοι καπνιστές ή πρώην καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας, εκτός από επιτυχώς θεραπευμένο μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος) η τοφασπινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

~~Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα διατρέχουν έναν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές διαταραχές. Οι παράγοντες κινδύνου (π.χ., υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με την τοφασπινίμη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται στο πλαίσιο του συνήθους προτύπου φροντίδας.~~

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών σε διπλά τυφλές, εικονικού φαρμάκου ή MTX ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ήταν η κεφαλαλγία, οι λοιμώξεις του

ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η ρινοφαρυγγίτιδα, η διάρροια, η ναυτία και η υπέρταση (βλ. Πίνακα 6, Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου με βάση τις διάρκειες όλων των μελετών).

Κατηγορία οργανικού συστήματος: Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Συχνότητα «Όχι συχνές»: Καρκίνος του πνεύμονα

Συχνότητα «Σπάνιες»: Λέμφωμα

Κατηγορία οργανικού συστήματος: Καρδιακές διαταραχές

Συχνότητα «Όχι συχνές»: Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη και δοσοεξαρτώμενη επίπτωση ΦΘΕ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF. Η πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν σοβαρά και ορισμένα προκάλεσαν τον θάνατο. Σε μια ενδιάμεση ανάλυση ασφάλειας, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για την ΠΕ για την τοφασινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) και 0,09 (0,02-0,26) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για την ΠΕ ήταν 5,96 (1,75-20,33) και 2,99 (0,81-11,06) για την τοφασινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ στην προαναφερόμενη ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης, ο κίνδυνος ΠΕ ήταν ακόμη πιο αυξημένος. Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο HR για την ΠΕ ήταν 9,14 (2,11-39,56) για την τοφασινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και 3,92 (0,83-18,48) για την τοφασινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου για την τοφασινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) και 0,16 (0,07, 0,31) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν ελάχιστα θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου με παρεμφερή ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Στο πλαίσιο της μελέτης απαιτήθηκε η παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 έτη.

Κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τον καρκίνο του πνεύμονα για την τοφασινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) και 0,13 (0,05, 0,26) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Στο πλαίσιο της μελέτης απαιτήθηκε η παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 έτη.

Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για το λέμφωμα για την τοφασινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) και 0,02 (0,00, 0,10) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ελεγχόμενα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας

Η μελέτη ORAL Surveillance (A3921133) είναι μια μεγάλη (N=4.362), εξελισσόμενη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας τουλάχιστον 50 ετών και άνω οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (ως παράγοντες ΚΑ κινδύνου ορίζονται οι εξής: υφιστάμενος καπνιστής, διάγνωση υπέρτασης, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό πρόωρης στεφανιαίας νόσου, ιστορικό στεφανιαίας νόσου συμπεριλαμβανομένου ιστορικού επέμβασης επαναγγείωσης, επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων με μόσχευμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή, ασταθής στηθάγχη, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και παρουσία εξωαρθρικής νόσου που σχετίζεται με τη ΡΑ, π.χ. οζίδια, σύνδρομο Sjögren, αναιμία χρόνιας νόσου, πνευμονικές εκδηλώσεις). Οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν σταθερή δόση μεθοτρεξάτης κατά την έναρξη της μελέτης. Υπήρχε δυνατότητα για προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ανοικτή λήψη τοφασινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως ή ενός αναστολέα του TNF (ο αναστολέας του TNF ήταν είτε ετανερσέπτη 50 mg μία φορά την εβδομάδα είτε αδαλιμουμάμη 40 mg κάθε δύο εβδομάδες) σε αναλογία 1:1:1. Τα συνοδά κύρια τελικά σημεία είναι η κατακυρωμένη κακοήθεια (εκτός του NMSC) και τα κατακυρωμένα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (major adverse cardiovascular events, MACE). Η αθροιστική επίπτωση και η στατιστική αξιολόγηση των τελικών σημείων είναι τυφλοποιημένες. Η μελέτη είναι μια μελέτη που η ισχύς της εξαρτάται από τα συμβάντα και επίσης απαιτούσε την παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 χρόνια. Η θεραπεία της μελέτης με 10 mg τοφασινίμης δύο φορές ημερησίως διακόπηκε και οι ασθενείς μετέβησαν σε 5 mg δύο φορές ημερησίως, λόγω δοσοεξαρτώμενων προειδοποιητικών ενδείξεων συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ). Για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με τοφασινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν πριν και μετά τη μεταβολή της δόσης αναλύθηκαν στην αρχική τυχαιοποιημένη ομάδα θεραπείας τους.

Στη μελέτη δεν επιτεύχθηκε το κριτήριο μη κατωτερότητας για την κύρια σύγκριση των συνδυαστικών δόσεων τοφασινίμης με τον αναστολέα του TNF, καθώς το ανώτατο όριο του 95% CI για τον HR υπερέβη το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας 1,8 για κατακυρωμένα MACE και κατακυρωμένες κακοήθειες, εξαιρουμένου του NMSC.

Παρακάτω ακολουθούν τα τελικά αποτελέσματα για MACE, έμφραγμα του μυοκαρδίου, κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC, καρκίνο του πνεύμονα και λέμφωμα για κάθε τυχαιοποιημένο σκέλος θεραπείας. Παρέχονται αποτελέσματα ενδιάμεσης ανάλυσης ασφάλειας (2019) για ΦΘΕ, σοβαρές λοιμώξεις και για τη θνησιμότητα.

MACE (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου)

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασινίμη παρατηρήθηκε αύξηση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου συγκριτικά με τον αναστολέα του TNF.

Πίνακας 12: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για MACE και έμφραγμα του μυοκαρδίου

	<u>Τοφασινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως</u>	<u>Τοφασινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως^a</u>	<u>Συνολική η τοφασινίμη^b</u>	<u>Αναστολέας του TNF (TNFi)</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>IR (95% CI) ανά 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) έναντι TNFi</u>	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
<u>Θανατηφόρο EM^d</u>				
<u>IR (95% CI) ανά 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) έναντι TNFi</u>	0,00 (0,00, άπειρ.)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
<u>Μη θανατηφόρο EM^d</u>				

<u>IR (95% CI) ανά 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) έναντι TNFi</u>	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^α Η ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^β Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

^γ Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 60 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

Συντομογραφίες: MACE = μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα, EM = έμφραγμα του μυοκαρδίου, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη, άπειρ. = άπειρο

Οι ακόλουθοι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση EM (θανατηφόρου και μη θανατηφόρου) προσδιορίστηκαν με τη χρήση πολυμεταβλητού μοντέλου Cox με επιλογή προς τα πίσω: ηλικία ≥ 65 ετών, άνδρες, υφιστάμενοι ή πρώην καπνιστές, ιστορικό διαβήτη και ιστορικό στεφανιαίας νόσου (το οποίο περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσο, σταθερή στηθάγχη ή επεμβάσεις στεφανιαίων αγγείων) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κακοήθειες

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφαστινίμη παρατηρήθηκε αύξηση των κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, ιδιαίτερα καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα, συγκριτικά με τον αναστολέα του TNF.

Πίνακας 13: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC^α

	<u>Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως</u>	<u>Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως^β</u>	<u>Συνολική η τοφαστινίμη^γ</u>	<u>Αναστολέας του TNF (TNFi)</u>
<u>Κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC</u>				
<u>IR (95% CI) ανά 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) έναντι TNFi</u>	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<u>Καρκίνος του πνεύμονα</u>				
<u>IR (95% CI) ανά 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) έναντι TNFi</u>	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<u>Λέμφωμα</u>				
<u>IR (95% CI) ανά 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 (95% CI) έναντι TNFi</u>	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^α Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή μετά από τη διακοπή της θεραπείας και μέχρι το τέλος της μελέτης.

^β Η ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^γ Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

Συντομογραφίες: NMSC = μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη

Οι ακόλουθοι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, προσδιορίστηκαν με τη χρήση ενός πολυμεταβλητού μοντέλου Cox με επιλογή προς τα πίσω: ηλικία ≥ 65 ετών και υφιστάμενοι ή πρώην καπνιστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Σοβαρές λοιμώξεις

Σε μια ενδιάμεση ανάλυση, ηFiα μη θανατηφόρες σοβαρές λοιμώξεις, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) ανά 100 ασθενο-έτη ήταν 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) και 2,79 (2,28-3,39), για την τοφαστινίμη 10 mg και 5 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF, αντίστοιχα. Ο

κίνδυνος για σοβαρές (θανατηφόρες και μη θανατηφόρες) λοιμώξεις ήταν ακόμη πιο αυξημένος σε ασθενείς άνω των 65 ετών, συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς στη μελέτη A3921133.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xeljanz

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το XELJANZ:

[...]

- εάν είστε άνω των 65 ετών, εάν είχατε κατά το παρελθόν οποιονδήποτε τύπο καρκίνου και εάν είστε υφιστάμενος ή πρώην καπνιστής. Το XELJANZ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων καρκίνων. Έχουν αναφερθεί καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων, καρκίνος του πνεύμονα ~~Αιμόφωμα~~ και άλλοι καρκίνοι (όπως καρκίνος του πνεύμονα, μελάνωμα, του προστάτη και του παγκρέατος) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με XELJANZ. Εάν εμφανίσετε καρκίνο ενώ παίρνετε το XELJANZ, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν θα πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με το XELJANZ.

[...]

- εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα, υψηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλή χοληστερόλη, καθώς και εάν είστε υφιστάμενος ή πρώην καπνιστής.

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών σε θεραπεία με XELJANZ που έχουν εμφανίσει θρόμβους αίματος στους πνεύμονες ή στις φλέβες. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει τον κίνδυνο που διατρέχετε για να εμφανίσετε θρόμβους αίματος στους πνεύμονες ή στις φλέβες και θα προσδιορίσει εάν το XELJANZ είναι κατάλληλο για εσάς. Εάν είχατε ήδη προβλήματα με την εμφάνιση θρόμβων αίματος στους πνεύμονες και στις φλέβες ή διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής τους (για παράδειγμα: εάν έχετε σοβαρή παχυσαρκία, εάν έχετε καρκίνο, καρδιολογικά προβλήματα, διαβήτη, εάν έχετε παρουσιάσει καρδιακό επεισόδιο (εντός των προηγούμενων 3 μηνών), έχετε υποβληθεί σε πρόσφατη σημαντική χειρουργική επέμβαση, εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή εάν έχει αναγνωριστεί σε εσάς ή στους στενούς συγγενείς σας ένα έλλειμμα στην πήξη του αίματος), εάν είστε ηλικιωμένος ή εάν καπνίζετε, επί του παρόντος ή καπνίζατε στο παρελθόν, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι το XELJANZ δεν είναι κατάλληλο για εσάς.

Έχουν υπάρξει αναφορές ασθενών σε θεραπεία με XELJANZ οι οποίοι είχαν κάποιο καρδιολογικό πρόβλημα, όπως ένα καρδιακό επεισόδιο. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει τον κίνδυνο που διατρέχετε για να εμφανίσετε καρδιολογικό πρόβλημα και θα προσδιορίσει εάν το XELJANZ είναι κατάλληλο για εσάς. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία και συμπτώματα καρδιακού επεισοδίου, όπως έντονο πόνο στο στήθος ή σφίξιμο (που μπορεί να εξαπλωθεί στα χέρια, τη γνάθο, τον αυχένα, την πλάτη), δυσκολία στην αναπνοή, κρύο ιδρώτα, ελαφριά ή ξαφνική ζάλη.

Ηλικιωμένοι

[...]

Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, καρδιακού επεισοδίου και ορισμένων τύπων καρκίνου. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι το XELJANZ δεν είναι κατάλληλο για εσάς.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

[...]

Έχουν επίσης αναφερθεί καρκίνος του πνεύμονα, καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων και καρδιακό επεισόδιο.

[...]

Σημεία καρδιακού επεισοδίου (όχι συχνά) περιλαμβάνουν

- έντονο πόνο στο στήθος ή σφίξιμο (που μπορεί να εξαπλωθεί στα χέρια, τη γνάθο, τον αυχένα, την πλάτη)
- δυσκολία στην αναπνοή
- κρύο ιδρώτα
- ελαφριά ή ξαφνική ζάλη

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα): καρκίνος του πνεύμονα [...]

Σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα): λοίμωξη του αίματος (σηψαιμία), λέμφωμα (καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων) [...]