



5 July 2021¹
EMA/PRAC/372982/2021
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Anbefaling fra PRAC etter signalutredning – oppdatering av produktinformasjon – Del 2

Vedtatt 7.-10. juni 2021 PRAC

Ordlyden i produktinformasjonen i dette dokumentet er hentet fra dokumentet 'PRAC recommendations on signals', som inneholder hele PRAC anbefalingsteksten til oppdateringen. Dette dokumentet inneholder i tillegg en generell veiledning om hvordan signalene skal håndteres. Dokumentet finnes [her](#) (kun engelsk versjon).

Ny tekst som skal inn i produktinformasjonen er understreket. Nåværende tekst som skal slettes er ~~gjennomstreket~~.

1. Ceftriakson – Hepatitt (EPITT nr. 19603)

Preparatomtale

4.8 Bivirkninger

Under organklasser Sykdommer i lever og galleveier med frekvens "Ikke kjent"

Hepatitt^c

Kolestatisk hepatitt^{b,c}

^b Se pkt. 4.4

^c Vanligvis reversibel ved seponering av ceftriakson

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Under frekvens "Ikke kjent"

~~Problemer med galleblære- og/eller leverforstyrrelser~~, som kan føre til smerter, kvalme og oppkast, gulning av huden, kløe, uvanlig mørk urin og leirefarget avføring.

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



2. Tofacitinib – Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) og maligniteter unntatt ikke-melanom hudkreft (NMSC) fra en klinisk studie (EPITT nr. 19382)

Preparatomtale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Eldre

Det kreves ingen dosejustering for pasienter som er 65 år og eldre. Det er begrensede data fra pasienter som er 75 år og eldre. Se pkt. 4.4 Bruk hos pasienter over 65 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk hos pasienter over 65 år

På bakgrunn av økt risiko for alvorlige infeksjoner, hjerteinfarkt og maligniteter ved bruk av tofacitinib hos pasienter over 65 år, bør tofacitinib kun brukes hos disse pasientene dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig (se ytterligere detaljer under i pkt. 4.4 og 5.1).

Risiko og nytte med behandlingen bør vurderes før oppstart med tofacitinib hos pasienter:

[...]

- som er over 65 år

Siden det generelt er høyere incidens av infeksjoner hos eldre og hos diabetikere, bør forsiktighet utvises ved behandling av eldre og pasienter med diabetes (se pkt. 4.8). Hos pasienter over 65 år bør tofacitinib bare vurderes/brukes dersom det ikke er noen egnede alternativ-behandlingsalternativer tilgjengelig (se pkt. 5.1).

Reaktivering av virus

[...]

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (inkludert hjerteinfarkt)

Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) er observert hos pasienter som tar tofacitinib.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst en ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt incidens av hjerteinfarkt med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1). Pasienter over 65 år, røykere eller tidligere røykere og pasienter med andre kardiovaskulære risikofaktorer bør kun bruke tofacitinib hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.

Malignitet og lymfoproliferativ sykdom

~~Risikoene og fordelene med tofacitinib behandling bør vurderes før initiering av behandling hos pasienter med aktiv eller tidligere malignitet, med mindre det er en vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft (non-melanoma skin cancer, NMSC), eller hvis man vurderer å fortsette behandling med tofacitinib hos pasienter som utvikler en malignitet. Det er en mulighet for at tofacitinib påvirker pasientens forsvar mot maligniteter.~~

~~Lymfomer er observert hos pasienter som er behandlet med tofacitinib. Pasienter med RA, spesielt de som har en svært aktiv sykdom, kan ha en høyere risiko enn den generelle populasjonen (opptil mangedobbel) for å utvikle lymfom. Det er usikkert hvilken effekt tofacitinib har på utviklingen av lymfom.~~

~~Andre maligniteter ble observert i kliniske studier og etter markedsføring, inkludert bl.a. lungekreft, brystkreft, melanom, prostatakreft og pankreaskreft.~~

~~Det er ikke kjent hvilken effekt behandling med tofacitinib har på utvikling og forløp av maligniteter.~~

Tofacitinib kan påvirke pasientens forsvar mot maligniteter.

I en randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst en ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var det observert en økt insidens av maligniteter unntatt NMSC, spesielt lungekreft og lymfom, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det er også observert lungekreft og lymfom hos pasienter behandlet med tofacitinib i andre kliniske studier og etter markedsføring.

Det er observert andre maligniteter hos pasienter behandlet med tofacitinib i kliniske studier og etter markedsføring. Dette inkluderte, men er ikke begrenset til brystkreft, melanom, prostatakreft og pankreaskreft.

Hos pasienter over 65 år, røykere eller tidligere røykere, og pasienter med andre risikofaktorer for malignitet (f.eks. eksisterende malignitet eller tidligere malignitet bortsett fra vellykket behandlet ikke-melanom hudkreft), bør tofacitinib kun brukes hvis ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelig.

Kardiovaskulær risiko

~~RA- og PsA-pasienter har en økt risiko for kardiovaskulære sykdommer. Hos pasienter som er behandlet med tofacitinib bør risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi) håndteres som en del av vanlig behandling.~~

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene i løpet av de første 3 månedene i de dobbeltblinde, placebo- eller MTX-kontrollerte kliniske studier var hodepine, øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, diaré, kvalme og hypertensjon (se Tabell 6 om bivirkninger basert på alle studielengder).

Organklasser: Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)
Frekvens mindre vanlig: Lungekreft
Frekvens sjelden: Lymfom

Organklasser: Hjertesykdommer
Frekvens mindre vanlig: Hjerteinfarkt

Revmatoid artritt

I en stor, randomisert sikkerhetsovervåkingsstudie etter godkjenning som inkluderte pasienter med revmatoid artritt som var over 50 år og hadde minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, ble venøs tromboembolisme observert med økt og doseavhengig forekomst hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere. De fleste av disse hendelsene var alvorlige, og noen hadde dødelig utfall. I en interim-sikkerhetsanalyse var insidensratene (95 % KI) for lungeemboli for tofacitinib 10 mg to ganger daglig, tofacitinib 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere ~~var~~ henholdsvis 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) og 0,09 (0,02–0,26) pasienter med hendelser per 100 pasientår. Sammenlignet med TNF-hemmere var hasardratio (HR) for lungeemboli henholdsvis 5,96 (1,75–20,33) og 2,99 (0,81–11,06) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig og tofacitinib 5 mg to ganger daglig (se pkt. 5.1).

En undergruppeanalyse av pasienter med risikofaktorer for venøs tromboembolisme i interimanalyse av studien nevnt over, viste ytterligere økt risiko for lungeemboli. Sammenlignet med TNF-hemmere var HR for lungeemboli 9,14 (2,11–39,56) for tofacitinib 10 mg to ganger daglig og 3,92 (0,83–18,48) for tofacitinib 5 mg to ganger daglig.

Hjerteinfarkt

Revmatoid artritt

I en stor (N=4362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst en ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var insidensratene (95 % KI) for ikke-dødelig hjerteinfarkt for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) og 0,16 (0,07-0,31) for pasienter med

hendelser per 100 pasientår. Det ble rapportert få dødelige hjerteinfarkt, med like frekvenser hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenliknet med TNF-hemmere (se pkt. 4.4 og 5.1). Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år.

Maligniteter unntatt NMSC

Revmatoid artritt

I en stor (N=4362) randomisert sikkerhetsstudie etter godkjenning med RA-pasienter i alderen 50 år eller eldre med minst en ytterligere kardiovaskulær risikofaktor, var insidensratene (95 % KI) for lungekreft for tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere henholdsvis 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18-0,51) og 0,13 (0,05-0,26) pasienter med hendelser per 100 pasientår (se pkt. 4.4 og 5.1). Studien krevde at minst 1500 pasienter skulle følges i 3 år.

Insidensratene (95 % KI) for lymfom ved tofacitinib 5 mg to ganger daglig, tofacitinib 10 mg to ganger daglig og TNF-hemmere var henholdsvis 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) og 0,02 (0,00-0,10) pasienter med hendelser per 100 pasientår (se pkt. 4.4 og 5.1).

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Langtids sikkerhetsdata med aktiv kontrollgruppe

Studien ORAL Surveillance (A3921133) ~~er var~~ en stor (N=4362), ~~pågående,~~ randomisert, aktivt kontrollert sikkerhetsovervåkningsstudie etter godkjenning som inkluderer pasienter med revmatoid artritt over 50 år med minst én ytterligere kardiovaskulær risikofaktor (kardiovaskulære risikofaktorer er definert som: nåværende røyker, diagnostisert hypertensjon, diabetes mellitus, familiehistorikk med prematur koronarsykdom, historikk med koronararteriesykdom inkludert historikk med revaskulariserende inngrep, koronar bypass-operasjon, hjerteinfarkt, hjertestans, ustabil angina, akutt koronarsyndrom, samt tilstedeværelse av ekstraartikulær sykdom forbundet med RA, f.eks. noduli, Sjögrens syndrom, anemi pga. kronisk sykdom, lungemanifestasjoner). Pasienter behøvde å være på en stabil dose med metotreksat ved studieoppstart, dosejustering var tillatt underveis i studien.

Pasientene ble randomisert til ikke-blindet tofacitinib 10 mg to ganger daglig, tofacitinib 5 mg to ganger daglig eller en TNF-hemmer (TNF-hemmer var enten etanercept 50 mg én gang i uken eller adalimumab 40 mg annenhver uke) i forholdet 1:1:1. De ko-primære endepunktene ~~er var~~ fastslått malignitet (unntatt NMSC) og fastslått alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE). Kumulativ forekomst og statistisk vurdering av endepunkter ~~er var~~ blindet. Studien ~~er var~~ en hendelsesdrevet studie som også ~~krever krevde~~ at minst 1500 pasienter ~~skal skulle~~ følges i 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg to ganger daglig ~~har blitt ble~~ stoppet og pasientene ble byttet til 5 mg to ganger daglig på grunn av et doseavhengig signal om hendelser av venøs tromboembolisme. For pasienter i behandlingsarmen som fikk tofacitinib 10 mg to ganger daglig, ble de innsamlede dataene før og etter dosebyttet analysert i sin opprinnelige randomiserte behandlingsgruppe.

Studien oppfylte ikke kriteriet til ikke-underlegenhet for det primære endepunktet som var sammenlikningen av de kombinerte tofacitinibdosene med TNF-hemmer, siden den øvre grenseverdien på 95 % KI for HR oversteg det forhåndsbestemte ikke-underlegenhetkriteriet på 1,8 for fastslått MACE og fastslåtte maligniteter unntatt NMSC. Endelige resultater er qjengitt nedenfor for MACE, hjerteinfarkt, maligniteter unntatt NMSC, lungekreft og lymfom for hver randomiserte behandlingsarm. Resultatene fra interim-sikkerhetsanalyse (2019) er qjengitt for venøs tromboembolisme, alvorlige infeksjoner og dødelighet.

MACE (inkludert hjerteinfarkt)

En økning i ikke-dødelig hjerteinfarkt er observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenliknet med TNF-hemmer.

Tabell 12: Insidensrate og hasardratio for MACE og hjerteinfarkt

	<u><i>Tofacitinib 5 mg to ganger daglig</i></u>	<u><i>Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^a</i></u>	<u><i>Kun tofacitinib^b</i></u>	<u><i>TNF-hemmer (TNFi)</i></u>
<u><i>MACE^c</i></u>				

<u>IR (95% KI) per 100 pasientår</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% KI) vs TNFi</u>	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
<u>Dødelig MI^c</u>				
<u>IR (95% KI) per 100 pasientår</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% KI) vs TNFi</u>	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
<u>Ikke-dødelig MI^c</u>				
<u>IR (95% KI) per 100 pasientår</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% KI) vs TNFi</u>	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inkluderer data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^b Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

^c Basert på hendelser som oppstod under behandling eller innen 60 dager etter behandlingsslutt.

Forkortelser: MACE = alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser, MI = hjerteinfarkt (myocardial infarction), TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall, Inf = infinity

Følgende prediktive faktorer for utvikling av hjerteinfarkt (med eller uten dødelig utfall) ble identifisert ved bruk av en multivariabel Cox-modell med baklengs seleksjon: alder \geq 65 år, mann, røyker eller tidligere røyker, historikk med diabetes og historikk med koronararteriesykdom (som inkluderer hjerteinfarkt, koronar hjertesykdom, stabil angina pectoris eller prosedyrer i koronararterie (se pkt. 4.4 og 4.8).

Maligniteter

En økning i maligniteter unntatt NMSC, hovedsakelig lungekreft og lymfom, ble observert hos pasienter behandlet med tofacitinib sammenliknet med TNF-hemmer.

Tabell 13: Insidensrate og hasardratio for maligniteter unntatt NMSC^a

	<u>Tofacitinib 5 mg to ganger daglig</u>	<u>Tofacitinib 10 mg to ganger daglig^b</u>	<u>Kun tofacitinib^c</u>	<u>TNF-hemmer (TNFi)</u>
<u>Maligniteter unntatt NMSC</u>				
<u>IR (95% KI) per 100 pasientår</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% KI) vs TNFi</u>	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<u>Lungekreft</u>				
<u>IR (95% KI) per 100 pasientår</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% KI) vs TNFi</u>	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<u>Lymfom</u>				
<u>IR (95% KI) per 100 pasientår</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% KI) vs TNFi</u>	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Basert på hendelser som oppstod under eller etter behandlingsslutt frem til studien ble avsluttet.

^b Behandlingsgruppen tofacitinib 10 mg to ganger daglig inneholder data fra pasienter som ble byttet fra tofacitinib 10 mg to ganger daglig til tofacitinib 5 mg to ganger daglig som et resultat av studiemodifikasjon.

^c Kombinert tofacitinib 5 mg to ganger daglig og tofacitinib 10 mg to ganger daglig.

Forkortelser: NMSC = ikke-melanom hudkreft, TNF = tumornekrosefaktor, IR = insidensrate, HR = hasardratio, KI = konfidensintervall.

Følgende prediktive faktorer for utvikling av maligniteter unntatt NMSC ble identifisert ved bruk av en multivariabel Cox-modell med baklengs seleksjon: alder \geq 65 år og røyker eller tidligere røyker (se pkt. 4.4 og 4.8).

Alvorlige infeksjoner

I en interimanalyse, fFor ikke-dødelige alvorlige infeksjoner var insidensratene (95 % KI) per 100 pasientår henholdsvis 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01), og 2,79 (2,28-3,39), for tofacitinib 10 mg to ganger daglig, tofacitinib 5 mg to ganger daglig og TNF-hemmere. Det ble observert ytterligere økt risiko for alvorlige infeksjoner (med eller uten dødelig utfall) hos pasienter over 65 år sammenlignet med yngre pasienter i studien A3921133.

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker XELJANZ

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker XELJANZ dersom:

[...]

- du er eldre enn 65 år, du noen gang har hatt kreft (uansett type) og også dersom du røyker eller har røyket tidligere. XELJANZ kan øke risikoen for enkelte krefttyper. Lymfekreft, lungekreft ~~Lymfom~~ og andre krefttyper (som kreft i ~~lunge~~ bryst, føflekk, prostata og bukspyttkjertelen) har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med XELJANZ. Dersom du får kreft mens du bruker XELJANZ, vil legen din vurdere om du skal slutte med XELJANZ.

[...]

- du har hjerteproblemer, høyt blodtrykk eller høyt kolesterol, og også dersom du røyker eller har røyket tidligere.

Det er rapportert at noen pasienter som bruker XELJANZ har fått blodpropp i lungene eller blodårene. Legen din vil vurdere din risiko for å få blodpropp i lungene eller blodårene og bestemme om XELJANZ er egnet for deg. Hvis du allerede har hatt problemer med blodpropp i lunger og blodårer eller dersom du har økt risiko for å få dette (for eksempel: hvis du er svært overvektig, hvis du har kreft, hjerteproblemer, diabetes, har hatt hjerteinfarkt (i løpet av de tre siste månedene), nylig har gjennomgått en større operasjon, hvis du tar p-piller eller hormonell substitusjonsbehandling, hvis du eller en nær slektning har fått påvist en feil i blodets evne til å levre (koagulere)), hvis du er eldre, hvis du røyker eller hvis du har røyket tidligere, kan legen din bestemme at XELJANZ ikke er egnet for deg.

Det har blitt rapportert om pasienter behandlet med XELJANZ som har fått et hjerteproblem, inkludert hjerteinfarkt. Legen din vil vurdere din risiko for å kunne utvikle et hjerteproblem og avgjøre om XELJANZ er egnet for deg. Snakk med lege umiddelbart hvis du utvikler tegn og symptomer på et hjerteinfarkt. Dette inkluderer sterke brystmerter eller klemmende følelse (som kan stråle ut i armer, kjeve, hals og rygg), kortpustethet, kaldsvette, ørhet eller plutselig svimmelhet.

Eldre

[...]

Pasienter i alderen 65 år og eldre kan ha økt risiko for å få infeksjoner, hjerteinfarkt og noen krefttyper. Legen din kan bestemme at XELJANZ ikke er egnet for deg.

4. Mulige bivirkninger

Mulige alvorlige bivirkninger

[...]

Lungekreft, lymfekreft og hjerteinfarkt har også blitt rapportert.

[...]

Tegn på hjerteinfarkt (mindre vanlige) omfatter

- sterke brystmerter eller klemmende følelse (som kan ståle ut i armer, kjeve, hals og rygg)
- kortpustethet
- kaldsvette
- ørhet eller plutselig svimmelhet

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer): lungekreft [...]

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer): infeksjon i blodet (sepsis), lymfom (lymfekreft) [...]