



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352696/2021 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Нов текст в продуктовата информация — извадки от препоръките на PRAC относно сигнали — част 2

Прието от PRAC на 7—10 юни 2021 г.

Текстът в продуктовата информация в настоящия документ е извадка от документа, озаглавен "Препоръки на PRAC относно сигнали", който съдържа целия текст на препоръките на PRAC за актуализация на продуктовата информация, както и някои общи указания за обработката на сигнали. Целият текст може да бъде намерен [ТУК](#) (само на английски език).

Новият текст, който трябва да се добави към продуктовата информация, е подчертан. Настоящият текст, който трябва да се изтрие, е ~~зачертан~~.

1. Цефтриаксон (ceftriaxone) — хепатит (EPITТ № 19603)

Кратка характеристика на продукта

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В системо-органен клас „Хепатобилиарни нарушения“, „с неизвестна честота“

Хепатит^c

Холестатичен хепатит^{b,c}

^b(вж. точка 4.4)

^c Обикновено обратим при прекратяване на цефтриаксон

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

В „с неизвестна честота“

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

² Some figures in the tofacitinib product information were aligned with those in the original English text on 6 August 2021 (see page 4).



Проблеми с жлъчния мехур и/или черния дроб, които могат да причинят болка, гадене, повръщане, ~~позиви за повръщане и повръщане~~, пожълтяване на кожата, сърбеж, необичайно тъмна урина и изпражнения с цвят на глина.

2. Тофацитиниб — значими нежелани сърдечносъдови събития (MACE) и злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата (NMSC), от клинично изпитване (EPITT № 19382)

Кратка характеристика на продукта

4.2. Дозировка и начин на приложение

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години. Данните при пациенти на възраст 75 или повече години са ограничени. Вж. точка 4.4 за употреба при пациенти на възраст над 65 години.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при пациенти на възраст над 65 години

Като се има предвид повишеният риск от сериозни инфекции, инфаркт на миокарда и злокачествени заболявания при тофацитиниб при пациенти на възраст над 65 години, тофацитиниб трябва да се използва при тези пациенти само при липса на подходящи алтернативи за лечение (вж. повече подробности по-долу в точка 4.4 и точка 5.1).

Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението преди започване на лечение с тофацитиниб при пациенти:

[...]

- ~~на възраст над 65 години~~

Тъй като честотата на инфекциите в популациите на пациенти в старческа възраст и пациентите с диабет е по-висока, трябва да се обръща особено внимание при лечение на пациенти в старческа възраст и пациенти с диабет (вж. точка 4.8). При пациентите на възраст над 65 години тофацитиниб трябва да се ~~има предвид~~ използва само при липса на ~~налична подходяща терапевтична алтернатива~~ подходящи алтернативи за лечение (вж. точка 5.1).

Вирусна реактивация

[...]

Значими нежелани сърдечносъдови събития (включително инфаркт на миокарда)

Значими нежелани сърдечносъдови събития (MACE), наблюдавани при пациенти, приемащи тофацитиниб.

В рандомизирано постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишена честота на инфаркти на миокарда при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точки 4.8 и 5.1). При пациенти на възраст над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши пушачи, и пациенти с други сърдечносъдови рискови фактори тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Злокачествено и лимфопролиферативно заболяване

Рисковете и ползите от лечението с тофацитиниб трябва да се вземат предвид преди започване на лечение при пациенти с настоящо или с анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата (NMSC) или при обмисляне на продължаване на тофацитиниб при пациенти, които развиват злокачествено заболяване. Съществува вероятност тофацитиниб да повлияе защитата на организма срещу злокачествени заболявания.

Наблюдавано е развитие на лимфом при пациенти, лекувани с тофацитиниб. Пациентите с РА, особено тези с висока активност на заболяването, могат да са с (до няколко пъти) по-висок риск за развитие на лимфом, отколкото общата популация. Ефектът на тофацитиниб по отношение на развитие на лимфом е неясен.

При клинични проучвания и при постмаркетингови условия са наблюдавани други злокачествени заболявания, включително, но не само, рак на белия дроб, рак на млечната жлеза, меланом, рак на простатата и рак на панкреаса.

Ефектът на тофацитиниб по отношение на развитието и хода на злокачествени заболявания не е известен.

Тофацитиниб може да повлияе на защитата на организма срещу злокачествени заболявания.

В рандомизирано постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА на възраст 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор се наблюдава повишена честота на злокачествени заболявания, с изключение на NMSC, в частност рак на белия дроб и лимфом, при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF (вж. точки 4.8 и 5.1).

При други клинични проучвания и при постмаркетингова употреба също са наблюдавани рак на белия дроб и лимфом при пациенти, лекувани с тофацитиниб.

При клинични проучвания и при постмаркетингова употреба са наблюдавани други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с тофацитиниб, включително, но не само, рак на млечната жлеза, меланом, рак на простатата и рак на панкреаса.

При пациенти на възраст над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши пушачи, и пациенти с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван немеланомен рак на кожата) тофацитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Сърдечносъдов риск

Пациентите с РА са с повишен риск от сърдечносъдови нарушения. При пациентите, лекувани с тофацитиниб, рисковите фактори (напр. хипертония, хиперлипидемия) трябва да се овладеят като част от обичайните стандартни грижи.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции през първите 3 месеца при двойнослепи плацебо-контролирани или контролирани с МТХ клинични проучвания, са главоболие, инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, диария, гадене и хипертония (вж. таблица 6, „Нежелани лекарствени реакции [НЛР] въз основа на продължителността на всички проучвания”).

СОК: Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Честота „нечести”: Рак на белия дроб

Честота „редки”: Лимфом

СОК: Сърдечни нарушения

Честота „нечести”: Инфаркт на миокарда

Ревматоиден артрит

В голямо рандомизирано постмаркетингово проучване за безопасност, при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст 50 и повече години и са с поне един допълнителен

сърдечносъдов (СС) рисков фактор, е наблюдавана ВТЕ с повишена и дозозависима честота при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с TNF инхибитори. Повечето от тези събития са сериозни, а някои завършват със смърт. В междинен анализ на безопасността честотата на заболяемост (95 % CI) от БЕ при тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 0,54 (0,32 — 0,87), 0,27 (0,12 — 0,52) и 0,09 (0,02 — 0,26) пациенти със събития на 100 пациентогодини. В сравнение с TNF инхибитори коефициентът на риск (HR) за БЕ е съответно 5,96 (1,75 — 20,33) и 2,99 (0,81 — 11,06) при тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и тофацитиниб 5 mg два пъти дневно (вж. точка 5.1).

В подгрупов анализ при пациенти с рискови фактори за ВТЕ в гореспоменатия междинен анализ на проучването рискът от БЕ е допълнително повишен. В сравнение с TNF инхибитори HR при БЕ е 9,14 (2,11 — 39,56) за тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и 3,92 (0,83 — 18,48) при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно.

Инфаркт на миокарда

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4362) рандомизирано постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, честотата на заболяемост (95 % CI) от инфаркт на миокарда с нелетален изход при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) и 0,16 (0,07, 0,31) пациенти със събития на 100 пациентогодини. Съобщено е за няколко случая на инфаркта на миокарда с летален изход с подобна честота при пациенти, лекувани с тофацитиниб, сравняван с инхибитори на TNF (вж. точки 4.4 и 5.1). Изискването на проучването е най-малко 1 500 пациенти да бъдат проследени в продължение на 3 години.

Злокачествени заболявания, с изключение на NMSC

Ревматоиден артрит

В голямо (N=4362) рандомизирано постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с РА, които са на 50 или повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, честотата на заболяемост (95 % CI) от рак на белия дроб при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и инхибитори на TNF е съответно 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) и 0,13 (0,05, 0,26)³ пациенти със събития на 100 пациентогодини (вж. точки 4.4 и 5.1). Изискването на проучването е най-малко 1 500 пациенти да бъдат проследени в продължение на 3 години.

Честотата на заболяемост (95 % CI) от лимфом при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно, тофацитиниб 10 mg два пъти дневно и TNF инхибитори е съответно 0,07 (0,02 — 0,18), 0,11 (0,04 — 0,24) и 0,02 (0,00 — 0,10) пациенти със събития на 100 пациентогодини (вж. точки 4.4 и 5.1).

5.1. Фармакодинамични свойства

Дългосрочни контролирани данни за безопасност

Проучването ORAL Surveillance (A3921133) е бeше голямо (N = 4362), продължаващо, рандомизирано, контролирано с активно вещество, постмаркетингово проучване за проследяване на безопасността при пациенти с ревматоиден артрит, които са на възраст ~~поне~~ 50 и повече години и имат поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор (СС рисковите фактори са дефинирани като: настоящи пушачи, диагностицирана хипертония, захарен диабет, фамилен анамнез за преждевременна коронарна болест на сърцето, анамнез за коронарна артериална болест, включително анамнез за реваскуларизационна процедура, байпас на коронарна артерия с присадка (графт), инфаркт на миокарда, сърдечен арест, нестабилна стенокардия, остър коронарен синдром и наличие на извънставни прояви, свързани с РА, напр. възли, синдром на Sjögren, анемия при хронично заболяване, белодробни прояви). Изисква се пациентите да приемат установена доза метотрексат при включване в проучването; по време на проучването е разрешена корекция на дозата.

³ These figures were aligned with those in the English original text on 6 August 2021.

Пациентите са рандомизирани в отворено проучване на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно, тофацитиниб 5 mg два пъти дневно или TNF инхибитори (TNF инхибиторът е или етанерцепт 50 mg веднъж седмично, или адалимумаб 40 mg през седмица) в съотношение 1:1:1. Съвместните първични крайни точки са били установени злокачествени заболявания (с изключение на NMSC) и установени значими нежелани сърдечносъдови събития (MACE); кумулативната честота и статистическата оценка на крайните точки са били заслепени. Проучването е било зависимо от събития, за което също така се е изисквало проследяването на поне 1 500 пациенти за 3 години. Лечението с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно е била прекратено и пациентите преминават на 5 mg два пъти дневно поради дозозависим сигнал за събития, свързани с венозна тромбоемболия (VTE). За пациенти в терапевтичното рамо на тофацитиниб 10 mg два пъти дневно данните, събрани преди и след промяна на дозата, са анализирани за тяхната първоначално рандомизирана терапевтична група.

Проучването не отговаря на критерия за неинфериорност за първичното сравнение между комбиниранияте дози тофацитиниб и инхибитора на TNF, тъй като горната граница на 95 % CI за HR надвишава предварително определения критерий за неинфериорност 1,8 за установените MACE и установените злокачествени заболявания с изключение на NMSC. По-долу са представени крайните резултати за MACE, инфаркт на миокарда, злокачествени заболявания с изключение на NMSC, рак на белия дроб и лимфом за всяка рандомизирана терапевтична рамо. Представени са резултати от междинния анализ на безопасността (2019 г.) за VTE, сериозни инфекции и смъртност.

MACE (включително инфаркт на миокарда)

Наблюдава се увеличаване броя на случаите на инфаркт на миокарда с нелетален изход при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF.

Таблица 12: Честота на заболяемост и коефициент на риска при MACE и инфаркт на миокарда

	<u>Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно</u>	<u>Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно^a</u>	<u>Всички групи с тофацитиниб^b</u>	<u>Инхибитор на TNF (и TNF)</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>IR (95 % CI) на 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) срещу и TNF</u>	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
<u>ИМ^c летален изход</u>				
<u>IR (95 % CI) на 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) срещу и TNF</u>	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
<u>ИМ^c нелетален изход</u>				
<u>IR (95 % CI) на 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) срещу и TNF</u>	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно включва данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^b Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

^c Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или в рамките на 60 дни след прекратяване на лечението. Съкращения: MACE = значими нежелани сърдечносъдови събития, MI = инфаркт на миокарда, TNF = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор, IR = честота на заболяемостта, HR = коефициент на риск, CI = доверителен интервал, PY = пациентогодини, Inf = безкрайност

Следните прогностични фактори за развитието на ИМ (с летален и нелетален изход) са идентифицирани с помощта на мултивариантния модел на Cox с ретроспективен подбор: възраст ≥ 65 години, мъжки пол, настоящ или бивш пушач, анамнеза за диабет и анамнеза за коронарна

артериална болест (която включва инфаркт на миокарда, коронарна болест на сърцето, стабилна ангина пекторис или процедури, свързани с коронарната артерия) (вж. точки 4.4 и 4.8).

Злокачествени заболявания

Наблюдава се увеличаване на броя на случаите на злокачествените заболявания с изключение на NMSC, в частност рак на белия дроб и лимфом, при пациенти, лекувани с тофацитиниб, в сравнение с инхибитор на TNF.

Таблица 13: Честота на заболяемост и коефициент на риска при злокачествени заболявания с изключение на NMSC^a

	<u>Тофацитиниб 5 mg два пъти дневно</u>	<u>Тофацитиниб 10 mg два пъти дневно^b</u>	<u>Всички групи с тофацитиниб^c</u>	<u>Инхибитор на TNF (uTNF)</u>
<u>Злокачествени заболявания, с изключение на NMSC</u>				
<u>IR (95 % CI) на 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) срещу uTNF</u>	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<u>Рак на белия дроб</u>				
<u>IR (95 % CI) на 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) срещу uTNF</u>	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<u>Лимфом</u>				
<u>IR (95 % CI) на 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) срещу uTNF</u>	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Въз основа на събития, настъпващи по време на лечението или след прекратяване на лечението до края на проучването

^b Терапевтичната група с тофацитиниб 10 mg два пъти дневно включва данни от пациенти, които са преминали от тофацитиниб 10 mg два пъти дневно към тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в резултат на модифициране на проучването.

^c Комбинация от тофацитиниб 5 mg два пъти дневно и тофацитиниб 10 mg два пъти дневно.

Съкращения: NMSC = немеланомен рак на кожата. TNF = инхибитор на тумор-некротизиращия фактор. IR = честота на заболяемостта. HR = коефициент на риск. CI = доверителен интервал. PY = пациентогодини

Следните прогностични фактори за развитието на злокачествени заболявания с изключение на NMSC са идентифицирани с помощта на мултивариантния модел на Сох с ретроспективен подбор: възраст ≥ 65 години и настоящ или бивш пушач (вж. точки 4.4 и 4.8).

Сериозни инфекции

В междинен анализ н³а сериозни инфекции без летален изход честотата на заболяемост (95 % CI) на 100 пациентогодини е съответно 3,51 (2,93 – 4,16), 3,35 (2,78 – 4,01) и 2,79 (2,28 – 3,39) при тофацитиниб 10 mg и 5 mg два пъти дневно и TNF инхибитори. Рискът от сериозни (летални и нелетални) инфекции е допълнително повишен при пациенти над 65 години в сравнение с по-млади пациенти в проучването A3921133.

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xeljanz

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете XELJANZ:

[...]

- ако сте на възраст над 65 години, ако някога сте имали някакъв вид раково заболяване, както и ако сте настоящ или бивш пушач. XELJANZ може да повиши риска от определени видове ракови заболявания. Съобщава се за раково заболяване на белите кръвни клетки, рак на белия дроб, лимфом и други видове ракови заболявания (например на ~~белите дробове~~, млечната жлеза, меланом, рак на простатата и панкреаса) при пациенти, лекувани с XELJANZ. Ако развиете раково заболяване, докато приемате XELJANZ, Вашият лекар ще прецени дали да прекрати лечението с XELJANZ.

[...]

- ако имате проблеми със сърцето, високо кръвно налягане или висок холестерол, както и ако сте настоящ или бивш пушач.

Има съобщения за пациенти, лекувани с XELJANZ, при които са се образували кръвни съсиреци в белите дробове или вените. Вашият лекар ще оцени риска при Вас да развиете кръвни съсиреци в белите дробове или вените и ще определи дали XELJANZ е подходящ за Вас. Ако вече сте имали проблеми с образуването на кръвни съсиреци в белите дробове и вените или имате повишен риск за това (например: ако имате значително наднормено тегло, ако имате рак, проблеми със сърцето, диабет, получили сте сърдечен удар (в рамките на предходните 3 месеца), скорошна голяма хирургична операция, ако използвате хормонални контрацептиви\хормонозаместителна терапия, ако при Вас или Ваш близък роднина е установен дефект в кръвосъсирването), ако сте в напреднала възраст, или ако пушите в момента или сте пушили в миналото, Вашият лекар може да реши, че XELJANZ не е подходящ за Вас.

Има съобщения за пациенти, лекувани с XELJANZ, които са имали проблем със сърцето, включително сърдечен удар (инфаркт). Вашият лекар ще оцени риска при Вас да развиете проблем със сърцето и ще определи дали XELJANZ е подходящ за Вас. Незабавно говорете с Вашия лекар, ако развиете признаци и симптоми на сърдечен удар, включително силна болка или стягане в гърдите (която може да се разпространи към ръцете, челюстта, шията, гърба), задъх, студена пот, леко замайване или внезапна замаяност.

Старческа възраст

[...]

Пациентите на възраст 65 и повече години може да са изложени на повишен риск от инфекции, сърдечен удар (инфаркт) и някои видове ракови заболявания. Вашият лекар може да реши, че XELJANZ не е подходящ за Вас.

4. Възможни нежелани реакции

Възможни сериозни нежелани реакции

[...]

Съобщава се и за рак на белия дроб, раково заболяване на белите кръвни клетки и сърдечен удар.

[...]

Признаците на сърдечен удар (нечести) включват

- силна болка или стягане в гърдите (която може да се разпространи към ръцете, челюстта, шията, гърба)
- задъх
- студена пот
- леко замайване или внезапна замаяност

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души): рак на белия дроб [...]

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души): кръвна инфекция (сепсис), лимфом (раково заболяване на белите кръвни клетки) [...]