



5 July 2021¹
EMA/PRAC/352680/2021
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nuovo testo delle informazioni sul prodotto – Estratti dalle raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali – Parte 2

Adottato nella riunione del PRAC del 7-10 giugno 2021

Il testo relativo alle informazioni sul prodotto contenuto in questo documento è estratto dal documento intitolato "Raccomandazioni del PRAC in merito a segnali", che contiene l'intero testo delle raccomandazioni del PRAC per l'aggiornamento delle informazioni del prodotto, insieme ad alcuni orientamenti generali sulla gestione dei segnali. Il documento è disponibile [qui](#) (soltanto in lingua inglese).

Il nuovo testo da aggiungere alle informazioni del prodotto è sottolineato. Il testo attuale da cancellare è barrato.

1. Ceftriaxone – Epatite (EPITT n. 19603)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.8. Effetti indesiderati

Alla voce SOC Patologie epatobiliari con frequenza "Non nota"

Epatite^c

Epatite colestatica^{b,c}

^b Vedere paragrafo 4.4

^c Di solito reversibile con l'interruzione della somministrazione di ceftriaxone

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Alla frequenza "Non nota"

Problemi alla cistifellea e/o al fegato, che possono causare dolore, nausea, vomito, sensazione di stanchezza e malessere, ingiallimento della pelle, prurito, urine insolitamente scure e fæci color argilla.

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



2. Tofacitinib – Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e tumori maligni, escluso il cancro della cute non melanoma (NMSC) da una sperimentazione clinica (EPITT n. 19382)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Vedere paragrafo 4.4 per l'uso in pazienti di età superiore a 65 anni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso in pazienti di età superiore a 65 anni

In considerazione dell'aumento del rischio di infezioni gravi, infarto miocardico e tumori maligni con tofacitinib in pazienti di età superiore a 65 anni, tofacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate (vedere ulteriori dettagli di seguito nei paragrafi 4.4 e 5.1).

Devono essere considerati i rischi e i benefici del trattamento prima di iniziare tofacitinib in pazienti:
[...]

- ~~di età superiore a 65 anni~~

Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani e nella popolazione diabetica in generale, si raccomanda cautela nel trattamento degli anziani e dei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti di età superiore a 65 anni tofacitinib deve essere ~~preso in considerazione utilizzato~~ solo se non è ~~disponibile un trattamento alternativo adeguato sono disponibili alternative terapeutiche adeguate~~ (vedere paragrafo 5.1).

Riattivazione virale

[...]

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (tra cui infarto del miocardio)

Sono stati osservati eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) in pazienti che assumevano tofacitinib.

In uno studio randomizzato di sicurezza, successivo all'autorizzazione condotto in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stata osservata una maggiore incidenza di infarti del miocardio con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Nei pazienti di età superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori o che sono stati fumatori e nei pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare, tofacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Tumore maligno e disordini linfoproliferativi

~~I rischi e i benefici del trattamento con tofacitinib devono essere considerati prima di iniziare la terapia nei pazienti con tumore maligno in corso o con una storia di tumore maligno diverso da cancro della pelle non melanoma trattato con successo (NMSC – Non Melanoma Skin Cancer), o nel valutare la prosecuzione di tofacitinib in pazienti che sviluppano un tumore maligno. Esiste la possibilità che tofacitinib influenzi le difese dell'ospite contro i tumori maligni.~~

~~In pazienti trattati con tofacitinib sono stati osservati linfomi. I pazienti con artrite reumatoide, in particolare quelli con malattia altamente attiva, possono essere a più alto rischio (fino a diverse volte) di sviluppo del linfoma rispetto alla popolazione generale. L'effetto di tofacitinib sullo sviluppo del linfoma è incerto.~~

~~Sono stati osservati altri tumori maligni in studi clinici e nella fase post commercializzazione, tra cui, ma non solo, cancro del polmone, cancro al seno, melanoma, cancro della prostata e cancro del pancreas.~~

~~L'effetto di tofacitinib sullo sviluppo e sulla progressione dei tumori maligni non è noto.~~

Tofacitinib può influenzare le difese dell'ospite contro i tumori maligni.

In uno studio randomizzato di sicurezza, successivo all'autorizzazione condotto in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stata osservata una maggiore incidenza di tumori maligni, escluso l'NMSC (Non Melanoma Skin Cancer), e in particolare di cancro del polmone e linfoma, rispetto agli inibitori del TNF (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Sono stati osservati cancro del polmone e linfoma in pazienti trattati con tofacitinib anche in altri studi clinici e nella fase successiva all'immissione in commercio.

Sono stati osservati altri tumori maligni in pazienti trattati con tofacitinib in studi clinici e nella fase post-commercializzazione, tra cui, ma non solo, cancro al seno, melanoma, cancro della prostata e cancro del pancreas.

Nei pazienti di età superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori o che sono stati fumatori e nei pazienti con altri fattori di rischio di tumore maligno (ad esempio, tumore maligno in corso o storia di tumore maligno escluso il cancro della cute non melanoma trattato con successo), tofacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Rischio cardiovascolare

~~I pazienti affetti da AR e PsA presentano un aumentato rischio di disturbi cardiovascolari. I relativi fattori di rischio (ad esempio, ipertensione, iperlipidemia) dei pazienti trattati con tofacitinib devono essere gestiti come parte della consueta pratica clinica.~~

4.8. Effetti indesiderati

In studi clinici in doppio cieco controllati con placebo o MTX, le reazioni indesiderate più comunemente riportate durante i primi 3 mesi sono state cefalea, infezioni delle vie aeree superiori, rinoftaringite, diarrea, nausea e ipertensione (vedere tabella 6, Reazioni avverse da farmaci [ADR] sulla base della durata di tutti gli studi).

SOC: Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)

Frequenza non comune: cancro del polmone

Frequenza rara: linfoma

SOC: disturbi cardiaci

Frequenza non comune: infarto del miocardio

Artrite reumatoide

In un ampio studio randomizzato di sicurezza, successivo all'autorizzazione, condotto su pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (CV) aggiuntivo, è stata osservata TEV con un'incidenza aumentata e dose-dipendente nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF. La maggior parte di questi eventi è risultata grave e alcuni eventi sono stati letali. In un'analisi intermedia della sicurezza, i tassi di incidenza (IC al 95 %) di EP per tofacitinib 10 mg due volte al giorno, tofacitinib 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF sono stati rispettivamente di 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) e 0,09 (0,02-0,26) pazienti con eventi per 100 pazienti-anno. Rispetto agli inibitori del TNF, l'hazard ratio (HR) per l'EP è risultato rispettivamente pari a 5,96 (1,75-20,33) e 2,99 (0,81-11,06) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno e tofacitinib 5 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Nell'analisi di un sottogruppo di pazienti con fattori di rischio di TEV nell'analisi intermedia dello studio summenzionata, il rischio di EP era ancora maggiore. Rispetto agli inibitori del TNF, l'HR dell'EP è risultato pari a 9,14 (2,11-39,56) per tofacitinib 10 mg due volte al giorno e 3,92 (0,83-18,48) per tofacitinib 5 mg due volte al giorno.

Infarto del miocardio

Artrite reumatoide

In un ampio studio (N=4362) randomizzato di sicurezza, successivo all'autorizzazione, condotto in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, i tassi di incidenza (95 % IC) di infarto miocardico non fatale per tofacitinib 5 mg due volte al giorno, tofacitinib 10 mg due volte al giorno e inibitori del TNF sono stati rispettivamente di 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) e 0,16 (0,07-0,31) pazienti con eventi per 100 pazienti-anno. Sono stati segnalati pochi casi di infarto miocardico fatale con tassi simili nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Lo studio richiedeva almeno 1500 pazienti da seguire per 3 anni.

Tumori maligni, escluso NMSC

Artrite reumatoide

In un ampio studio (N=4362) randomizzato di sicurezza, successivo all'autorizzazione, condotto in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, i tassi di incidenza (95 % IC) di cancro del polmone per tofacitinib 5 mg due volte al giorno, tofacitinib 10 mg due volte al giorno e inibitori del TNF sono stati rispettivamente di 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18-0,51) e 0,13 (0,05-0,26) pazienti con eventi per 100 pazienti-anno (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Lo studio richiedeva almeno 1500 pazienti da seguire per 3 anni.

I tassi di incidenza (IC al 95 %) di linfoma per tofacitinib 5 mg due volte al giorno, tofacitinib 10 mg due volte al giorno e inibitori del TNF sono stati rispettivamente di 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) e 0,02 (0,00-0,10) pazienti con eventi per 100 pazienti-anno (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Dati controllati sulla sicurezza a lungo termine

Lo studio ORAL Surveillance (A3921133) era uno studio ampio (N = 4362) attualmente in corso di monitoraggio randomizzato, con controllo attivo, di sicurezza, successivo all'autorizzazione, condotto su pazienti con artrite reumatoide di almeno età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo (i fattori di rischio cardiovascolare sono: status di fumatore, diagnosi di ipertensione, diabete mellito, anamnesi familiare di cardiopatia coronarica prematura, anamnesi di malattia coronarica tra cui anamnesi di procedura di rivascolarizzazione, innesto di bypass dell'arteria coronarica, infarto del miocardio, arresto cardiaco, angina instabile, sindrome coronarica acuta e presenza di malattia extra-articolare associata con artrite reumatoide, ad es. noduli, sindrome di Sjögren, anemia delle malattie croniche, manifestazioni polmonari). I pazienti dovevano assumere una dose stabile di metotrexato all'inizio dello studio; durante lo studio era consentito l'aggiustamento della dose.

I pazienti sono stati randomizzati e trattati in aperto con tofacitinib 10 mg due volte al giorno, tofacitinib 5 mg due volte al giorno o un inibitore del TNF (l'inibitore del TNF era etanercept 50 mg una volta a settimana o adalimumab 40 mg a settimane alterne) in un rapporto 1:1:1. Gli endpoint coprimari sono erano diagnosi di neoplasia (escluso NMSC) e diagnosi di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE); l'incidenza cumulativa e la valutazione statistica degli endpoint avvengono avveniva in cieco. Lo studio era basato sugli eventi e richiedeva inoltre che siano fossero seguiti almeno 1 500 pazienti per 3 anni. Il trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno è stato era stato interrotto a causa di un segnale dose-dipendente di eventi tromboembolici venosi (TEV) e i pazienti sono passati a 5 mg due volte al giorno. Per i pazienti nel braccio di trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno, i dati raccolti prima e dopo il cambio della dose sono stati analizzati nel rispettivo gruppo di trattamento della randomizzazione iniziale.

Lo studio non ha soddisfatto il criterio di non-inferiorità per il confronto primario delle dosi combinate di tofacitinib con l'inibitore del TNF, poiché il limite superiore dell'IC al 95 % di HR ha superato il criterio di non-inferiorità predefinito di 1,8 per diagnosi di MACE e tumori maligni, escluso NMSC. Si riportano di seguito i risultati finali relativi a MACE, infarto del miocardio, tumori maligni escluso NMSC, cancro del polmone e linfoma per ciascun braccio di trattamento randomizzato. Si riportano i risultati dell'analisi intermedia della sicurezza (2019) relativi a TEV, infezioni gravi e mortalità.

MACE (compreso infarto miocardico)

È stato osservato un aumento dell'infarto miocardico non fatale nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto all'inibitore del TNF.

Tabella 12. Tasso di incidenza e hazard ratio per MACE e infarto miocardico

	<u>Tofacitinib 5 mg due volte al giorno</u>	<u>Tofacitinib 10 mg due volte al giorno^a</u>	<u>Tutte le dosi di tofacitinib^b</u>	<u>Inibitore del TNF (TNFi)</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>IR (IC 95 %) per 100 anni-paziente</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 % IC) vs TNFi</u>	1,24 (0,81-1,91)	1,43 (0,94-2,18)	1,33 (0,91-1,94)	
<u>IM fatale^c</u>				
<u>IR (IC 95 %) per 100 anni-paziente</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 % IC) vs TNFi</u>	0,00 (0,00-Inf)	1,03 (0,21-5,11)	0,50 (0,10-2,49)	
<u>IM non fatale^c</u>				
<u>IR (IC 95 %) per 100 anni-paziente</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 % IC) vs TNFi</u>	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Il gruppo di trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno comprende i dati dei pazienti che sono passati da tofacitinib 10 mg due volte al giorno a tofacitinib 5 mg due volte al giorno a seguito di una modifica dello studio.

^b Dati combinati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno.

^c Sulla base di eventi verificatisi durante il trattamento o entro 60 giorni dalla sua interruzione.

Abbreviazioni: MACE = eventi avversi cardiovascolari maggiori, IM = infarto miocardico, TNF = fattore di necrosi tumorale, IR = tasso di incidenza, HR = hazard ratio, IC = intervallo di confidenza, PY = anni-paziente, Inf = infinito

I seguenti fattori predittivi dello sviluppo di infarto del miocardio (fatale e non fatale) sono stati individuati mediante un modello multivariato di Cox con selezione all'indietro: età ≥ 65 anni, sesso maschile, fumo presente o pregressa, anamnesi di diabete e anamnesi di coronaropatia (comprendente infarto miocardico, cardiopatia coronarica, angina pectoris stabile o procedure di coronaropatia) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tumori maligni

Nei pazienti trattati con tofacitinib è stato osservato un aumento dei tumori maligni, escluso NMSC, in particolare cancro del polmone e linfoma, rispetto all'inibitore del TNF.

Tabella 13. Tasso di incidenza e hazard ratio per i tumori maligni, escluso NMSC^a

	<u>Tofacitinib 5 mg due volte al giorno</u>	<u>Tofacitinib 10 mg due volte al giorno^b</u>	<u>Tutte le dosi di tofacitinib^c</u>	<u>Inibitore del TNF (TNFi)</u>
<u>Tumori maligni, escluso NMSC</u>				
<u>IR (IC 95 %) per 100 anni-paziente</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 % IC) vs TNFi</u>	1,47 (1,00-2,18)	1,48 (1,00-2,19)	1,48 (1,04-2,09)	
<u>Cancro del polmone</u>				
<u>IR (IC 95 %) per 100 anni-paziente</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 % IC) vs TNFi</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 95 %) per 100 anni-paziente</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 % IC) vs TNFi</u>	3,99 (0,45-35,70)	6,24 (0,75-51,86)	5,09 (0,65-39,78)	

^a Sulla base di eventi verificatisi durante il trattamento o dopo la sua interruzione fino al termine dello studio

^b Il gruppo di trattamento con tofacitinib 10 mg due volte al giorno comprende i dati dei pazienti che sono passati da tofacitinib 10 mg due volte al giorno a tofacitinib 5 mg due volte al giorno a seguito di una modifica dello studio.

^c Dati combinati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno e tofacitinib 10 mg due volte al giorno.

Abbreviazioni: NMSC = cancro della cute non melanoma, TNF = fattore di necrosi tumorale, IR = tasso di incidenza, HR = hazard ratio, IC = intervallo di confidenza, PY = anni-paziente

I seguenti fattori predittivi per lo sviluppo di tumori maligni, escluso NMSC, sono stati identificati mediante un modello multivariato Cox con selezione all'indietro: età ≥ 65 anni e fumo presente o passato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Infezioni gravi

Per le infezioni gravi non fatali, in un'analisi intermedia i tassi di incidenza (IC al 95 %) per 100 pazienti-anno sono stati rispettivamente di 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) e 2,79 (2,28-3,39) per tofacitinib 10 mg e 5 mg due volte al giorno e inibitori del TNF. Nello studio A3921133, il rischio di infezioni gravi (fatali e non fatali) è risultato ancora maggiore nei pazienti di età superiore ai 65 anni rispetto ai pazienti più giovani.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Xeljanz

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere XELJANZ:

[...]

- se ha più di 65 anni, se ha avuto in passato un cancro, se attualmente fuma o ha fumato in passato. XELJANZ può aumentare il rischio di alcuni tumori. Cancro dei globuli bianchi, cancro del polmone, linfoma e altre forme di cancro (ad esempio, del polmone della mammella, melanoma, della prostata e del pancreas) sono stati riportati in pazienti trattati con XELJANZ. Se sviluppa un cancro durante l'assunzione di XELJANZ, il medico valuterà se interrompere il trattamento con XELJANZ.

[...]

- se ha problemi di cuore, pressione alta o colesterolo alto, se attualmente fuma o ha fumato in passato.

Ci sono state segnalazioni di pazienti trattati con XELJANZ che hanno sviluppato coaguli di sangue nei polmoni o nelle vene. Il medico valuterà il rischio di sviluppare coaguli di sangue nei polmoni o nelle vene e determinerà se XELJANZ è adatto a lei. Se in passato ha già sviluppato coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene o ha un rischio maggiore di svilupparli (ad esempio: è gravemente in sovrappeso, se ha un cancro, problemi cardiaci, diabete, ha avuto un infarto del cuore (nei 3 mesi precedenti), si è sottoposto a un recente intervento chirurgico maggiore, usa contraccettivi ormonali/terapia ormonale sostitutiva, se a lei o a suoi parenti prossimi è stato diagnosticato un difetto di coagulazione), se ha una età avanzata, o se lei fuma attualmente o ha fumato in passato, il medico può decidere che XELJANZ non è adatto a lei.

Sono stati segnalati casi di pazienti trattati con XELJANZ che hanno avuto un problema al cuore, compreso l'infarto del cuore. Il medico valuterà il rischio di sviluppare un problema al cuore e stabilirà se XELJANZ è adatto a lei. Si rivolga immediatamente al medico se sviluppa segni e sintomi di un infarto del cuore, tra cui intenso dolore al torace o costrizione (che può estendersi a braccia, mascella, collo, schiena), respiro affannoso, sudore freddo, leggero stordimento mentale o capogiri improvvisi.

Anziani
[...]

I pazienti di età pari o superiore a 65 anni possono essere maggiormente a rischio di infezioni, infarto del cuore e alcuni tipi di cancro. Il medico può decidere che XELJANZ non è adatto a lei.

4. Possibili effetti indesiderati

Possibili effetti indesiderati gravi

[...]

Sono stati segnalati anche cancro del polmone, cancro dei globuli bianchi e infarto del cuore.

[...]

I segni di un infarto del cuore (non comune) includono:

- intenso dolore o costrizione del torace (che può estendersi a braccia, mascella, collo, schiena)
- respiro affannoso
- sudorazione fredda
- leggero stordimento mentale o capogiri improvvisi

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100): cancro del polmone [...]

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000): infezione del sangue (sepsi), linfoma (cancro dei globuli bianchi) [...]