



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352695/2021 Corr^{2, 3}
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny lydelse för produktinformation – Utdrag ur PRAC:s rekommendationer om signaler – del 2

Antagna vid PRAC:s möte den 7–10 juni 2021

Ordalydelsen för produktinformationen i detta dokument är ett utdrag ur dokumentet med titeln "PRAC:s rekommendationer om signaler", som innehåller hela texten till PRAC:s rekommendationer för uppdatering av produktinformation samt viss allmän vägledning om hantering av signaler. Dokumentet finns [här](#) (endast på engelska).

Ny text som ska läggas till i produktinformationen är understruken. Befintlig text som ska strykas är ~~genomstruken~~.

1. Ceftriaxon – hepatit (EPITT nr 19603)

Produktresumé

4.8. Biverkningar

Under organsystemet Lever och gallvägar med frekvensen "ingen känd frekvens"

Leverinflammation^c

Kolestatisk hepatit^{b,c}

^b Se avsnitt 4.4

^c Vanligtvis reversibel vid utsättning av ceftriaxon

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Under "ingen känd frekvens"

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

² The Swedish translation of the tofacitinib product information was updated on 16 July 2021 in line with the English original text (see page 4).

³ The Swedish translation of the tofacitinib product information was updated on 6 September 2021 in line with the English original text (see page 3).



Problem med gallblåsan och/eller levern, vilket kan orsaka smärta, illamående, kräkningar, illamående och kräkningar, gulfärgning av huden, klåda, ovanligt mörk urin och lurfärgad avföring.

2. Tofacitinib – större, oönskade kardiovaskulära händelser (MACE) och maligniteter exklusive icke-melanom hudcancer (NMSC) från en klinisk prövning (EPITT nr 19382)

Produktresumé

4.2. Dosering och administreringssätt

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter i åldern 65 år och äldre. Det finns endast begränsade data om patienter i åldern 75 år och äldre. Se avsnitt 4.4 för Användning till patienter över 65 år.

4.4. Varningar och försiktighet

Användning till patienter över 65 år

Med tanke på den ökade risken för allvarliga infektioner, hjärtinfarkt och maligniteter med tofacitinib hos patienter över 65 år bör tofacitinib endast ges till dessa patienter om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga (se ytterligare information i avsnitt 4.4 och avsnitt 5.1 nedan).

Risken och nyttan med behandlingen ska övervägas innan tofacitinib sätts in till patienter [...]

- ~~som är äldre än 65 år.~~

Eftersom infektionsincidensen generellt är högre hos äldre och hos diabetiker ska försiktighet iakttas vid behandling av äldre patienter och diabetespatienter (se avsnitt 4.8). För patienter som är över 65 år ska tofacitinib endast ~~övervägas användas~~ om det inte finns några lämpliga ~~alternativ behandlingsalternativ~~ tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Virusreaktivering
[...]

Allvarliga kardiovaskulära händelser (inklusive hjärtinfarkt)

Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) har observerats hos patienter som tar tofacitinib.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad incidens av hjärtinfarkter med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitten 4.8 och 5.1). Till patienter över 65 år, patienter som är eller har varit rökare och patienter med andra kardiovaskulära riskfaktorer bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga.

Malignitet och lymfoproliferativ sjukdom

~~Nyttan och risken med tofacitinib behandlingen ska övervägas innan behandling sätts in till patienter med pågående eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp (NMSC) som behandlats med lyckat resultat, eller när man överväger om behandling med tofacitinib ska fortsätta hos patient som utvecklar malign sjukdom. Tofacitinib kan eventuellt påverka patientens försvar mot maligniteter.~~

Lymfom har observerats hos patienter som behandlas med tofacitinib. Hos patienter med RA, särskilt de som har mycket aktiv sjukdom, kan risken att utveckla lymfom vara (upp till flerfaldigt) högre än hos den allmänna befolkningen. Tofacitinibs effekt på utvecklingen av lymfom är oklar.

Andra maligniteter som har observerats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning är bland annat lungcancer, bröstcancer, melanom, prostatacancer och pankreascancer.

Tofacitinibs effekt på utvecklingen av och sjukdomsförloppet för maligniteter är inte känd.

Tofacitinib kan påverka patientens försvar mot maligniteter.

I en randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, sågs en ökad incidens av maligniteter exklusive NMSC, särskilt lungcancer och lymfom, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitten 4.8 och 5.1).

Lungcancer och lymfom hos patienter som behandlas med tofacitinib har också observerats i andra kliniska studier och efter godkännande för försäljning.

Andra maligniteter hos patienter som behandlas med tofacitinib observerades i kliniska studier och efter godkännande för försäljning, bland annat bröstcancer, melanom, prostatacancer och pankreascancer.

Till patienter över 65 år, patienter som är eller har varit rökare och patienter med andra riskfaktorer för malignitet⁴ (t.ex. nuvarande malignitet eller tidigare malignitet, undantaget hudcancer av icke-melanomtyp som behandlats med lyckat resultat) bör man endast ge tofacitinib om det inte finns några lämpliga behandlingsalternativ tillgängliga.

Kardiovaskulär risk

RA- och PSA-patienter har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni och hyperlipidemi) hos patienter som behandlas med tofacitinib ska behandlas enligt normala rutiner.

4.8. Biverkningar

De oftast rapporterade biverkningarna under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebokontrollerade eller metotrexatkontrollerade kliniska prövningarna var huvudvärk, övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, diarré, illamående och hypertoni (se tabell 6 "Biverkningar", som bygger på samtliga studier).

Organsystem: Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Frekvensen "mindre vanliga": Lungcancer

Frekvensen "sällsynta": Lymfom

Organsystem: Hjärtat

Frekvensen "mindre vanliga": Hjärtinfarkt

Reumatoid artrit

I en stor randomiserad studie för att övervaka säkerheten efter marknadsintroduktionen hos patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär (CV) riskfaktor, observerades en ökad och dosberoende incidens av VTE hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare. Majoriteten av dessa händelser var allvarliga och några ledde till döden. I en interimsanalys av säkerheten var incidensen (95 % KI) av lungemboli med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, tofacitinib 5 mg två gånger dagligen och TNF-hämmare 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) respektive 0,09 (0,02–0,26) patienter med händelser per 100 patientår. Jämfört med TNF-hämmare var riskkvoten (HR) för lungemboli 5,96 (1,75–20,33) och 2,99 (0,81–11,06) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen respektive tofacitinib 5 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

⁴ "Kardiovaskulära riskfaktorer" was replaced by "riskfaktorer för malignitet" on 6 September 2021 in line with the English original text.

I en undergruppsanalys av patienter med riskfaktorer för VTE i den ovannämnda interimsanalysen av studien ökade risken för lungemboli ytterligare. Jämfört med TNF-hämmare var HR för lungemboli 9,14 (2,11-39,56) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och 3,92 (0,83-18,48) för tofacitinib 5 mg två gånger dagligen.

Hjärtinfarkt

Reumatoid artrit

I en stor (N=4 362) randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, var incidensen (95 % KI) för hjärtinfarkt utan dödlig utgång för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) respektive 0,16 (0,07; 0,31) patienter med händelser per 100 patientår. Få dödliga hjärtinfarkter rapporterades med liknande frekvens hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (se avsnitten 4.4 och 5.1). Studien krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år.

Maligniteter exklusive NMSC

Reumatoid artrit

I en stor (N=4 362) randomiserad säkerhetsstudie på patienter med RA som var 50 år eller äldre och hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor som genomfördes efter godkännande för försäljning, var incidensen (95 % KI) för lungcancer för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) respektive 0,13 (0,05; 0,26) patienter med händelser per 100 patientår (se avsnitten 4.4 och 5.1). Studien krävde att minst 1 500 patienter skulle följas under 3 år.

Incidensen (95 % KI) för lymfom för tofacitinib 5 mg två gånger om dagen, tofacitinib 10 mg två gånger om dagen och TNF-hämmare var 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) respektive 0,02 (0,00; 0,10) patienter med händelser per 100 patientår (se avsnitten 4.4 och 5.1).

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Långsiktigt kontrollerade säkerhetsdata

Studien ORAL Surveillance (A3921133) ~~är~~ var en stor (N=4 362), pågående, randomiserad, aktivt kontrollerad studie för att övervaka säkerheten efter marknadsintroduktionen hos patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor (kardiovaskulära riskfaktorer definieras som: aktiv rökare, hypertoni, diabetes mellitus, familjeanamnes på prematur kranskärlssjukdom, anamnes på kranskärlssjukdom som inkluderar anamnes på revaskulariseringsingrepp, koronar bypassoperation, hjärtinfarkt, hjärtstillestånd, instabil angina, akut koronart syndrom samt förekomst av extraartikulär sjukdom associerad med reumatoid artrit, t.ex. knutor, Sjögrens syndrom, anemi vid kronisk sjukdom, lungmanifestationer). Patienterna skulle stå på en stabil dos metotrexat vid inträdet i studien. Dosjustering var tillåten under studien.

Patienterna randomiserades öppet till tofacitinib 10 mg två gånger dagligen, tofacitinib 5 mg två gånger dagligen eller en TNF-hämmare (TNF-hämmaren var antingen etanercept 50 mg en gång i veckan eller adalimumab 40 mg varannan vecka) i förhållandet 1:1:1. De co-primära effektmåten ~~är~~ var bedömda maligniteter exklusive NMSC och bedömda större, oönskade kardiovaskulära händelser (MACE); kumulativ incidens och statistisk bedömning av effektmåten ~~är~~ var blindade. Studien ~~är~~ var en händelsestyrd studie som också krävde att minst 1 500 patienter följdes under 3 år. Studiebehandlingen med tofacitinib 10 mg två gånger dagligen ~~har~~ stoppades och patienterna fick gå över till 5 mg två gånger dagligen på grund av en dosberoende signal för venös tromboembolism (VTE). För patienter i behandlingsarmen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen analyserades de data som samlades in före och efter dosbytet i deras ursprungliga randomiserade behandlingsgrupp.

Studien uppfyllde inte kriteriet för likvärdighet (non-inferiority) avseende den primära jämförelsen av de kombinerade tofacitinibdoserna med TNF-hämmare eftersom den övre gränsen för det 95-procentiga KI för riskkvot (HR) överskred det i förväg specificerade kriteriet för likvärdighet på 1,8 för bedömda MACE och bedömda maligniteter exklusive NMSC.⁵

⁵ This sentence was updated on 16 July 2021 in line with the English original text.

De slutliga resultaten anges nedan för MACE, hjärtinfarkt, maligniteter exklusive NMSC, lungcancer och lymfom för varje randomiserad behandlingsarm. Resultat från den interimistiska säkerhetsanalysen (2019) tillhandahålls för VTE, allvarliga infektioner och dödlighet.
MACE (inklusive hjärtinfarkt)

En ökning av hjärtinfarkt utan dödlig utgång sågs hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Tabell 12: Incidens och riskkvot för MACE och hjärtinfarkt

	<u>Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen</u>	<u>Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^a</u>	<u>Kombinerad tofacitinib^b</u>	<u>TNF-hämmare (TNFi)</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>IR (95 % KI) per 100 patientår</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) jämfört med TNFi</u>	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<u>Dödlig hjärtinfarkt^c</u>				
<u>IR (95 % KI) per 100 patientår</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) jämfört med TNFi</u>	0,00 (0,00; oändlig mängd)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<u>Hjärtinfarkt utan dödlig utgång^c</u>				
<u>IR (95 % KI) per 100 patientår</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) jämfört med TNFi</u>	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen till följd av en studiemodifiering.

^b Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

^c Baserat på händelser som inträffade under behandling eller inom 60 dagar efter behandlingsavbrott.

Förkortningar: MACE = större, oönskade kardiovaskulära händelser; TNF = tumörnekrosfaktor; IR = incidens (incidence rate); HR = riskkvot (hazard ratio) och KI = konfidensintervall.

Följande prediktiva faktorer för utveckling av hjärtinfarkt (med och utan dödlig utgång) identifierades med hjälp av en multivariat Cox-modell med bakåtselektion: ålder ≥ 65 år, man, nuvarande eller tidigare rökare, patienter som har diabetes och anamnes på kranskärslsjukdom (som inkluderar hjärtinfarkt, kranskärslsjukdom, stabil angina pectoris eller kranskärslsinslag) (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Maligniteter

En ökning av maligniteter exklusive NMSC, särskilt lungcancer och lymfom, sågs hos patienter som behandlades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Tabell 13: Incidens och riskkvot för maligniteter exklusive NMSC^a

	<u>Tofacitinib 5 mg två gånger om dagen</u>	<u>Tofacitinib 10 mg två gånger om dagen^b</u>	<u>Kombinerad tofacitinib^c</u>	<u>TNF-hämmare (TNFi)</u>
<u>Maligniteter exklusive NMSC</u>				
<u>IR (95 % KI) per 100 patientår</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) jämfört med TNFi</u>	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	

<u>Lungcancer</u>				
<u>IR (95 % KI) per 100 patientår</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) jämfört med 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 patientår</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) jämfört med TNFi</u>	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Baserat på händelser som inträffade under behandling eller efter behandlingsavbrott fram till studiens slut.

^b I behandlingsgruppen med tofacitinib 10 mg två gånger om dagen ingår data från patienter som övergick från tofacitinib 10 mg två gånger om dagen till tofacitinib 5 mg två gånger om dagen som resultat av en studiemodifiering.

^c Kombinerad tofacitinib 5 mg två gånger om dagen och tofacitinib 10 mg två gånger om dagen.

Förkortningar: NMSC = icke-melanom hudcancer; TNF = tumörnekrosfaktor; IR = incidens (incidence rate); HR = riskkvot (hazard ratio) och KI = konfidensintervall.

Följande prediktiva faktorer för utveckling av maligniteter exklusive NMSC identifierades med hjälp av en multivariat Cox-modell med bakåtselektion: ålder $\geq$ 65 år och nuvarande eller tidigare rökare (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Allvarliga infektioner

I en interimanalys för allvarliga infektioner som inte var dödliga var incidensen (95 % KI) per 100 patientår 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) och 2,79 (2,28–3,39) för tofacitinib 10 mg två gånger dagligen och 5 mg två gånger dagligen respektive TNF-hämmare. Risken för allvarliga (dödliga och icke-dödliga) infektioner ökade ytterligare hos patienter som var äldre än 65 år jämfört med yngre patienter i studie A3921133.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du får Xeljanz

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar XELJANZ

[...]

- om du är äldre än 65 år, om du någonsin har haft någon typ av cancer, samt om du är eller har varit rökare. XELJANZ kan öka risken att få vissa cancertyper. Cancer i de vita blodkropparna, lungcancer ~~Lymfom~~ och andra typer av cancer (t.ex. ~~lung~~ eller bröstcancer, melanom, prostatacancer och bukspottkörtelcancer) har förekommit hos patienter som behandlas med XELJANZ. Om du utvecklar cancer samtidigt som du behandlas med XELJANZ kommer din läkare att överväga att eventuellt stoppa XELJANZ-behandlingen

[...]

- om du har problem med hjärtat, högt blodtryck, högt kolesterolvärde, samt om du är eller har varit rökare.

Det har förekommit rapporter om att patienter som har behandlats med XELJANZ har utvecklat blodproppar i lungorna eller venerna. Din läkare kommer att bedöma din risk att utveckla blodproppar i lungorna och venerna och avgöra om XELJANZ är lämpligt för dig. Om du redan har haft problem med utveckling av blodproppar i lungorna och venerna eller har en ökad risk för att utveckla detta (till exempel om du är gravt överviktig, om du har cancer eller hjärtproblem, diabetes, har haft en hjärtattack [under de senaste 3 månaderna], nyligen har genomgått en större operation, om du använder hormonella preventivmedel/får hormonsättningsbehandling, om du eller en nära släkting har en koagulationsrubbning), om du är äldre eller om du röker eller har rökt tidigare, kan din läkare besluta att XELJANZ inte är lämpligt för dig.

Det har förekommit rapporter om att patienter som behandlats med XELJANZ har fått hjärtproblem, inklusive hjärtattack. Din läkare kommer att utvärdera din risk att utveckla ett hjärtproblem och

bedöma om XELJANZ är lämpligt för dig. Tala genast med din läkare om du utvecklar tecken och symtom på en hjärtattack, inklusive svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg), andnöd, kallsvett, omtöckning eller plötslig yrsel.

Äldre
[...]

Patienter som är 65 år eller äldre kan löpa ökad risk för infektioner, hjärtattack och vissa typer av cancer. Din läkare kan besluta att XELJANZ inte är lämpligt för dig.

4. Eventuella biverkningar

Biverkningar som kan vara allvarliga

[...]

Lungcancer, cancer i vita blodkroppar och hjärtattack har också rapporterats.

[...]

Tecken på hjärtattack (mindre vanliga) innefattar

- svår bröstsmärta eller tryck över bröstet (som kan sprida sig till armar, käke, hals och rygg)
- andnöd
- kallsvett
- omtöckning eller plötslig yrsel

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): lungcancer [...]

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare): infektion i blodet (sepsis), lymfom (cancer i de vita blodkropparna) [...]