



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352697/2021
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nové znění informací o přípravku – výňatky z doporučení výboru PRAC k signálům – část 2

Přijato na zasedání výboru PRAC konaném ve dnech 7.–10. června 2021

Doplnění informací o přípravku v tomto dokumentu je výňatkem z dokumentu nazvaného „Doporučení výboru PRAC k signálům“, jenž obsahuje celé znění doporučení výboru PRAC k aktualizaci informací o přípravku a některé obecné pokyny, jak se signály zacházet. Dokument lze nalézt [zde](#) (pouze v angličtině).

Text, o který se mají informace o přípravku doplnit, je podtržený. Stávající text, který má být vypuštěn, je ~~přeskrtnutý~~.

1. Ceftriaxon – hepatitida (EPITT č. 19603)

Souhrn údajů o přípravku

4.8. Nežádoucí účinky

Ve třídě orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“ s frekvencí „není známo“

Hepatitida^c

Cholestatická hepatitida^{b,c}

^b Viz bod 4.4.

^c Obvykle reverzibilní po ukončení podávání ceftriaxonu.

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

S frekvencí „není známo“

Problémy se žlučníkem a/nebo játry, které mohou způsobovat bolest, pocit na zvracení, zvracení ~~pocit na zvracení a zvracení~~, zežloutnutí kůže, svědění, neobvykle tmavou moč a jílovitě zbarvenou stolicí.

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



2. Tofacitinib – závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE - major adverse cardiovascular events) a malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů (NMSC - malignancies excluding non-melanoma skin cancer) z klinické studie (EPITT č. 19382)

Souhrn údajů o přípravku

4.2. Dávkování a způsob podání

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není potřeba žádná úprava dávky. U pacientů ve věku 75 let a starších jsou k dispozici jen omezené údaje. Použití u pacientů starších 65 let viz bod 4.4.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití u pacientů starších 65 let

Vzhledem ke zvýšenému riziku závažných infekcí, infarktu myokardu a malignit při léčbě tofacitinibem u pacientů starších 65 let se má tofacitinib u těchto pacientů používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (další podrobnosti viz body 4.4 a 5.1).

Před zahájením podávání tofacitinibu je nutno zvážit přínosy a rizika léčby u pacientů:

[...]

- ~~ve věku nad 65 let~~

Protože obecně existuje vyšší incidence infekcí u starších pacientů a pacientů s diabetem mellitem, při léčbě těchto pacientů je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8). U pacientů starších 65 let lze ~~zvážit použít~~ léčbu tofacitinibem, pouze pokud není k dispozici vhodná alternativní léčba nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby (viz bod 5.1).

Virová reaktivace

[...]

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (včetně infarktu myokardu)

U pacientů užívajících tofacitinib byly pozorovány závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE - major adverse cardiovascular events).

V randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starší a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence infarktu myokardu (viz body 4.8 a 5.1). U pacientů starších 65 let, pacientů, kteří jsou nebo bývali kuřáky, a pacientů s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

Malignita a lymfoproliferativní poruchy

Před zahájením léčby u pacientů s přítomnou malignitou nebo s malignitou v anamnéze (kromě úspěšně vyléčeného nemelanomového karcinomu kůže – NMSC) nebo při zvažování další léčby tofacitinibem u pacientů, u nichž se rozvinula malignita, je třeba zvážit rizika a přínosy této léčby. Existuje možnost, že tofacitinib ovlivní obranyschopnost organismu příjemce vůči malignitám.

U pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány lymfomy. Pacienti s RA, především ti s vysoce aktivním onemocněním, mohou mít vyšší riziko rozvoje lymfomu (až několikanásobně) oproti běžné populaci. Vliv tofacitinibu na rozvoj lymfomu je neznámý.

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly pozorovány další malignity, včetně mj. karcinomu plic, karcinomu prsu, melanomu, karcinomu prostaty a pankreatu.

Vliv tofacitinibu na rozvoj lymfomu je neznámý.

Tofacitinib může ovlivnit obranyschopnost organismu příjemce vůči malignitám.

V randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 50 let nebo starší a u kterých se vyskytoval alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla při podávání tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorována zvýšená incidence malignit vyjma NMSC, zejména karcinomu plic a lymfomu (viz body 4.8 a 5.1).

Karcinomy plic a lymfom u pacientů léčených tofacitinibem byly pozorovány také v jiných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených tofacitinibem pozorovány další malignity, včetně mj. karcinomu prsu, melanomu, karcinomu prostaty a karcinomu pankreatu.

U pacientů starších 65 let, pacientů, kteří jsou nebo bývali kuřáky, a pacientů s jinými rizikovými faktory malignity (např. současná malignita nebo malignity v anamnéze kromě úspěšně vyléčeného nemelanomového karcinomu kůže) se má tofacitinib používat, pouze pokud nejsou k dispozici vhodné alternativy léčby.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA a PsA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních poruch. U pacientů léčených tofacitinibem je třeba jako součást obvyklé standardní péče vyšetřit rizikové faktory (např. hypertenzi, hyperlipidemii).

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během prvních 3 měsíců dvojitě zaslepených, placebem nebo MTX kontrolovaných klinických studií byly bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, průjem, nauzea a hypertenze (viz tabulka 6 Nežádoucí účinky léčivých přípravků na základě trvání všech studií).

Třída orgánových systémů: Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Frekvence „méně časté“: Karcinom plic

Frekvence „vzácné“: Lymfom

Třída orgánových systémů: Srdeční poruchy

Frekvence „méně časté“: Infarkt myokardu

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární (CV) rizikový faktor, byl VTE pozorován se zvýšenou incidencí a se závislostí na dávce u pacientů léčených tofacitinibem v porovnání s inhibitory TNF. Většina těchto příhod byla závažná a některé byly fatální. V interim analýze bezpečnosti míra incidence (95% CI) pro PE při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byla 0,54 (0,32–0,87) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně byla 0,27 (0,12–0,52) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF byla 0,09 (0,02–0,26) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. V porovnání s inhibitory TNF byl poměr rizik (HR) pro PE při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 5,96 (1,75–20,33) a při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 2,99 (0,81–11,06) (viz bod 5.1).

V analýze podskupin u pacientů s rizikovými faktory VTE v rámci výše uvedené interim analýze studie se riziko PE ještě zvýšilo. V porovnání s inhibitory TNF byl HR pro PE při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 9,14 (2,11–39,56) a při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 3,92 (0,83–18,48).

Infarkt myokardu

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n = 4362) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla míra incidence (95% CI) nefatálního infarktu myokardu při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,37 (0,22–0,57) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,33 (0,19–0,53) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,16 (0,07–0,31) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků. U pacientů léčených tofacitinibem byl hlášen nízký počet fatálních infarktů myokardu, přičemž jejich míra byla podobná jako u pacientů léčených inhibitory TNF (viz body 4.4 a 5.1). Studie vyžadovala sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let.

Malignity vyjma NMSC

Revmatoidní artritida

V rozsáhlé (n = 4362) randomizované peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, u kterých se vyskytoval nejméně jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, byla míra incidence (95% CI) karcinomu plic při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,23 (0,12–0,40) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,32 (0,18–0,51) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,13 (0,05–0,26) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků (viz body 4.4 a 5.1). Studie vyžadovala sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let.

Míra incidence (95% CI) lymfomu byla při léčbě tofacitinibem 5 mg dvakrát denně 0,07 (0,02–0,18) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků, při léčbě tofacitinibem 10 mg dvakrát denně 0,11 (0,04–0,24) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků a při léčbě inhibitory TNF 0,02 (0,00–0,10) pacientů s příhodami na 100 pacientoroků (viz body 4.4 a 5.1).

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Dlouhodobě kontrolované údaje o bezpečnosti

Studie ORAL Surveillance (A3921133) je byla rozsáhlá (n=4362), probíhající randomizovaná aktivně kontrolovaná peregistrační studii bezpečnosti u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku nejméně a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem (KV rizikové faktory jsou definovány jako: současný kuřák cigaret, diagnóza hypertenze, diabetes mellitus, předčasné koronární srdeční onemocnění v rodinné anamnéze, ischemická choroba srdeční v 64 anamnéze včetně prodělané revaskularizace, bypass koronární arterie cévním štěpem, infarkt myokardu, srdeční zástava, nestabilní angina pectoris, akutní koronární syndrom a přítomnost extraartikulárního onemocnění souvisejícího s RA, např. noduly, Sjögrenův syndrom, anemie u chronických onemocnění, plicní manifestace). Pacienti museli při vstupu do studie užívat stabilní dávku methotrexátu; v průběhu studie byla povolena úprava dávky.

Pacienti byli randomizováni k otevřenému užívání tofacitinibu v dávce 10 mg dvakrát denně, tofacitinibu v dávce 5 mg dvakrát denně nebo inhibitoru TNF inhibitor (inhibitor TNF byl buď etanercept v dávce 50 mg jednou týdně, nebo adalimumab v dávce 40 mg jednou za dva týdny) v poměru 1 : 1 : 1. Souběžnými primárními cílovými parametry jsou byly adjudikované maligní onemocnění (vyjma NMSC) a adjudikované velké nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE); kumulativní incidence a statistická vyhodnocení cílových parametrů jsou byly zaslepené. Tato studie je byla závislá na výskytu příhod, což vyžaduje vyžadovalo sledování nejméně 1500 pacientů po dobu 3 let. Hodnocená léčba tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně byla zastavena a pacienti byli převedeni na dávku 5 mg dvakrát denně z důvodu na dávce závislých náznaků žilních tromboembolických příhod (VTE). U pacientů v rameni léčeném tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byly údaje shromážděné před převedením dávky a po něm analyzovány v jejich původně randomizované léčebné skupině.

Studie nesplnila kritérium non-inferiority pro primární porovnání kombinovaných dávek tofacitinibu s inhibitory TNF, neboť horní hranice 95% CI pro HR překročila předem specifikované kritérium non-inferiority 1,8 pro adjudikované MACE a adjudikované maligní onemocnění vyjma NMSC. Konečné výsledky pro MACE, infarkt myokardu, malignity vyjma NMSC (malignancies excluding non-melanoma skin cancer), karcinom plic a lymfom v jednotlivých randomizovaných léčebných ramenech jsou uvedeny níže. Jsou uvedeny výsledky průběžné analýzy bezpečnosti (2019) pro VTE, závažné infekce a mortalitu.

MACE (včetně infarktu myokardu)

U pacientů léčených tofacitinibem byl v porovnání s inhibítorem TNF pozorován nárůst nefatálních případů infarktu myokardu.

Tabulka 12: Míra incidence a poměr rizik pro MACE a infarkt myokardu

	<u>Tofacitinib 5 mg dvakrát denně</u>	<u>Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^a</u>	<u>Všechen tofacitinib^b</u>	<u>Inhibitor TNF (TNFi)</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>IR (95% CI) na 100 pacientoroků</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) vs. TNFi</u>	1,24 (0,81–1,91)	1,43 (0,94–2,18)	1,33 (0,91–1,94)	
<u>Fatální MI^c</u>				
<u>IR (95% CI) na 100 pacientoroků</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) vs. TNFi</u>	0,00 (0,00–Inf)	1,03 (0,21–5,11)	0,50 (0,10–2,49)	
<u>Nefatální MI^c</u>				
<u>IR (95% CI) na 100 pacientoroků</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) vs. TNFi</u>	2,32 (1,02–5,30)	2,08 (0,89–4,86)	2,20 (1,02–4,75)	

^a Skupina léčená tofacitinibem 10 mg dvakrát denně zahrnuje údaje od pacientů, kteří byli na základě změny ve studii převedeni z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně na tofacitinib 5 mg dvakrát denně.

^b Kombinovaný tofacitinib 5 mg dvakrát denně a tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

^c Na základě příhod, které nastanou při léčbě nebo do 60 dnů po jejím ukončení.

Zkratky: MACE = závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti, Inf = infinita

Pomocí multivariačního Coxova modelu se zpětným výběrem byly zjištěny tyto prediktivní faktory pro rozvoj infarktu myokardu (fatálního i nefatálního): věk ≥ 65 let, muž, současný nebo dřívější kuřák, anamnéza diabetu a anamnéza ischemické choroby srdeční (kam spadá infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, stabilní angína pectoris nebo zákroky na koronárních tepnách) (viz body 4.4 a 4.8).

Malignity

U pacientů léčených tofacitinibem byla ve srovnání s inhibítorem TNF pozorována zvýšená incidence malignit vyjma NMSC, zejména karcinomu plic a lymfomu.

Tabulka 13: Míra incidence a poměr rizik pro malignity vyjma NMSC^a

	<u>Tofacitinib 5 mg dvakrát denně</u>	<u>Tofacitinib 10 mg dvakrát denně^b</u>	<u>Tofacitinib celkově</u>	<u>Inhibitor TNF (TNFi)</u>
<u>Malignity vyjma NMSC</u>				
<u>IR (95% CI) na 100 pacientoroků</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) vs. TNFi</u>	1,47 (1,00–2,18)	1,48 (1,00–2,19)	1,48 (1,04–2,09)	
<u>Karcinom plic</u>				
<u>IR (95% CI) na 100 pacientoroků</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) 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% CI) na 100 pacientoroků</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) vs. TNFi</u>	3,99 (0,45–35,70)	6,24 (0,75–51,86)	5,09 (0,65–39,78)	

^a Na základě příhod, které se vyskytnou při léčbě nebo po ukončení léčby až do konce studie.

^b Do skupiny léčené tofacitinibem 10 mg dvakrát denně byli zahrnuti i pacienti, kteří byli z tofacitinibu 10 mg dvakrát denně kvůli změně ve studii převedeni na tofacitinib 5 mg dvakrát denně.

^c Kombinovaný tofacitinib 5 mg dvakrát denně a tofacitinib 10 mg dvakrát denně.

Zkratky: NMSC = nemelanomový kožní nádor, TNF = tumor nekrotizující faktor, IR = míra incidence, HR = poměr rizik, CI = interval spolehlivosti

Pomocí multivariačního Coxova modelu se zpětným výběrem byly zjištěny tyto prediktivní faktory pro rozvoj malignit vyjma NMSC: věk \geq 65 let a současný nebo dřívější kuřák (viz body 4.4 a 4.8).

Závažné infekce

V průběžné analýze byla pro pro nefatální závažné infekce byla míra incidence (95% CI) na 100 pacientoroků 3,51 (2,93–4,16) pro tofacitinib 10 mg dvakrát denně, 3,35 (2,78–4,01) pro tofacitinib 5 mg dvakrát denně a 2,79 (2,28–3,39) pro inhibitory TNF. Riziko závažných (fatálních i nefatálních) infekcí se dále zvyšovalo u pacientů starších 65 let v porovnání s mladšími pacienty ve studii A3921133.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XELJANZ užívat

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku XELJANZ se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

[...]

- jestliže jste starší 65 let, jestliže máte nebo jste někdy prodělal(a) jakýkoli typ rakoviny, a také pokud jste současný nebo dřívější kuřák. Přípravek XELJANZ může zvýšit riziko vzniku určitých typů rakoviny. U pacientů léčených přípravkem XELJANZ ~~byl hlášen lymfom~~ byla hlášena rakovina bílých krvinek, rakovina plic a další typy rakoviny (např. rakovina pte, prsu, melanom, rakovina prostaty a rakovina slinivky břišní). Pokud dojde k rozvoji rakoviny během užívání přípravku XELJANZ Vás lékař zhodnotí, zda ukončit léčbu přípravkem XELJANZ

[...]

- jestliže máte potíže se srdcem, vysoký tlak nebo vysokou hladinu cholesterolu a také jestliže jste současný nebo dřívější kuřák.

U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy tvorby krevních sraženin v plicích nebo žilách. Lékař vyhodnotí riziko tvorby krevních sraženin v plicích nebo žilách a rozhodne, zda je pro Vás přípravek XELJANZ vhodný. Pokud jste již v minulosti měl(a) potíže s tvorbou krevních sraženin v plicích a žilách nebo máte zvýšené riziko jejich vzniku (například máte silnou nadváhu, rakovinu, potíže se srdcem, cukrovku, prodělal(a) jste srdeční záchvat (v předchozích 3 měsících), nedávno jste postoupil(a) velký chirurgický výkon, užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii nebo pokud Vám nebo Vaším blízkým příbuzným byla diagnostikována porucha srážlivosti krve), jste vyššího věku nebo kouříte či jste v minulosti kouřil(a), lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek XELJANZ není vhodný.

U pacientů užívajících přípravek XELJANZ byly hlášeny případy potíží se srdcem, včetně srdečního záchvatu. Lékař vyhodnotí riziko rozvoje potíží se srdcem a rozhodne, zda je pro Vás přípravek XELJANZ vhodný. Pokud se u Vás projeví známky a příznaky srdečního záchvatu, včetně silné bolesti nebo tíseň na hrudi (která se může šířit do paží, čelisti, krku nebo zad), dušnosti, studeného potu, točení hlavy nebo náhlé závratě, sdělte to ihned svému lékaři.

Starší pacienti

[...]

Pacienti ve věku 65 let a starší mohou být vystaveni zvýšenému riziku infekcí, srdečního záchvatu a některých druhů rakoviny. Váš lékař může rozhodnout, že pro Vás přípravek XELJANZ není vhodný.

4. Možné nežádoucí účinky

Možné závažné nežádoucí účinky

[...]

Rovněž byly hlášeny případy rakoviny plic, rakoviny bílých krvinek a srdečního záchvatu.

[...]

Mezi příznaky srdečního záchvatu (méně časté) patří:

- silná bolest nebo tíseň na hrudi (která se může šířit do rukou, čelisti, krku, zad).
- dušnost
- studený pot
- točení hlavy nebo náhlé závratě

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100): rakovina plic [...]

Vzácné (mohou postihovat až 1 osobu z 1 000): infekce krve (sepsy), lymfom (rakovina bílých krvinek) [...]