



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352691/2021
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo texto da informação do medicamento – Extratos das recomendações do PRAC relativamente aos sinais – Parte 2

Adotado na reunião do PRAC de 7-10 de junho de 2021

A redação da informação do medicamento contida no presente documento é extraída do documento intitulado "Recomendações do PRAC relativas a sinais" que inclui o texto integral das recomendações do PRAC relativas a sinais para atualização da informação do medicamento, bem como algumas orientações gerais sobre o tratamento de sinais. Está disponível [aqui](#) (apenas na versão inglesa).

O texto novo a aditar à informação do medicamento está sublinhado. O atual texto que se pretende suprimir é ~~resurado~~.

1. Ceftriaxona – hepatite (EPITT n.º 19603)

Resumo das Características do Medicamento

4.8. Efeitos indesejáveis

Na CSO «Afeções hepatobiliares», com frequência «Desconhecida»

Hepatite^c

Hepatite colestática^{b,c}

^b Ver a secção 4.4

^c Geralmente reversível após descontinuação da ceftriaxona

Folheto informativo

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Em frequência «Desconhecida»

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



Problemas com a vesícula biliar e/ou fígado, que podem causar dor, náusea, vômitos, enjoos e vômitos, coloração amarelada da pele, comichão, urina anormalmente escura e fezes de cor clara.

2. Tofacitinib – Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) e malignidades excluindo cancro da pele não melanoma (CPNM) de um ensaio clínico (EPITT n.º 19382)

Resumo das Características do Medicamento

4.2. Posologia e modo de administração

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Os dados existentes em doentes com idade igual ou superior a 75 anos são limitados. Ver secção 4.4 para Utilização em doentes com mais de 65 anos de idade.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização em doentes com mais de 65 anos de idade

Tendo em conta o risco aumentado de infeções graves, enfarte do miocárdio e malignidades com tofacitinib em doentes com mais de 65 anos de idade, o tofacitinib apenas deve ser utilizado nestes doentes se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver mais informações abaixo nas secções 4.4 e 5.1).

Os riscos e os benefícios do tratamento devem ser ponderados antes de iniciar o tratamento com tofacitinib em doentes:

[...]

- ~~com mais de 65 anos~~

Em geral, como existe uma incidência mais elevada de infeções entre os idosos e os diabéticos, deve ser usada precaução ao tratar os idosos e os doentes com diabetes (ver secção 4.8). Nos doentes com mais de 65 anos de idade, o tofacitinib apenas deve ser considerado utilizado se não estiver disponível qualquer tratamento alternativo adequado estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas (ver secção 5.1).

Reativação viral

[...]

Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (incluindo enfarte do miocárdio)

Foram observados acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) em doentes a receber tofacitinib.

Num estudo de segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma maior incidência de enfartes do miocárdio com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF (ver secções 4.8 e 5.1). Em doentes com mais de 65 anos de idade, doentes que fumam ou fumaram no passado e doentes com outros fatores de risco cardiovascular, o tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Malignidades e doenças linfoproliferativas

~~Devem ser considerados os riscos e os benefícios do tratamento com tofacitinib antes de iniciar a terapêutica em doentes com historial ou presença de malignidades, exceto cancro da pele não melanoma (CPNM) tratado com sucesso ou quando considerar a continuação de tofacitinib em doentes que desenvolvam uma malignidade. Existe a possibilidade de tofacitinib afetar as defesas do hospedeiro contra malignidades.~~

~~Foram observados linfomas em doentes tratados com tofacitinib. Os doentes com AR, particularmente os que têm doença muito ativa, podem apresentar um risco acrescido (várias vezes superior) comparativamente à população em geral para o desenvolvimento de linfomas. O papel de tofacitinib no desenvolvimento de linfomas é incerto.~~

~~Foram observadas outras malignidades em estudos clínicos e no âmbito da pós-comercialização, incluindo, mas não limitadas a, cancro do pulmão, cancro da mama, melanoma, cancro da próstata e cancro do pâncreas.~~

~~O efeito do tratamento com tofacitinib no desenvolvimento e curso das malignidades é desconhecido.~~

O tofacitinib pode afetar as defesas do hospedeiro contra malignidades.

Num estudo de segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma maior incidência de malignidades excluindo CPNM, particularmente cancro do pulmão e linfoma, com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF (ver secções 4.8 e 5.1).

Foram também observados cancros do pulmão e linfoma em doentes tratados com tofacitinib noutros estudos clínicos e no âmbito da pós-comercialização.

Foram observadas outras malignidades em doentes tratados com tofacitinib em estudos clínicos e no âmbito da pós-comercialização, incluindo, mas não limitadas a, cancro da mama, melanoma, cancro da próstata e cancro do pâncreas.

Em doentes com mais de 65 anos de idade, doentes que fumam ou que fumaram no passado e doentes com outros fatores de risco de malignidade (por exemplo, presença ou historial de malignidades, exceto cancro da pele não-melanoma tratado com sucesso), o tofacitinib apenas deve ser utilizado se não estiverem disponíveis alternativas de tratamento adequadas.

Risco cardiovascular

~~Os doentes com AR têm um risco acrescido de doenças cardiovasculares. Nos doentes tratados com tofacitinib o controlo dos fatores de risco (por ex., hipertensão, hiperlipidemia) deve fazer parte do seu padrão de tratamento.~~

4.8. Efeitos indesejáveis

As reações adversas notificadas com maior frequência durante os primeiros 3 meses em ensaios clínicos controlados com placebo ou MTX e efetuados com dupla ocultação, foram cefaleias, infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, diarreia, náuseas e hipertensão (ver Tabela 6, Reações adversas medicamentosas (RAM) baseadas em todas as durações dos estudos).

CSO: Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)

Pouco frequentes: Cancro do pulmão

Raras: Linfoma

CSO: Cardiopatias

Pouco frequentes: Enfarte do miocárdio

Artrite reumatoide

Num grande estudo de vigilância da segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com artrite reumatoide com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular (CV) adicional, foi observado TEV com uma incidência acrescida e dependente da dose em doentes tratados com tofacitinib comparativamente a inibidores do TNF. A maioria destes

acontecimentos foi grave e alguns resultaram em morte. Numa análise de segurança provisória, as taxas de incidência (IC de 95%) para EP para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) e 0,09 (0,02-0,26) doentes com acontecimentos por 100 doentes/ano, respetivamente. Comparativamente aos inibidores do TNF, o *hazard ratio* (HR) para EP foi de 5,96 (1,75-20,33) e de 2,99 (0,81-11,06) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, respetivamente (ver secção 5.1).

Numa análise de subgrupo em doentes com fatores de risco de TEV ~~na análise provisória do estudo~~ supramencionado, o risco para a ocorrência de EP estava ainda mais aumentado. Comparativamente aos inibidores do TNF, a HR para EP foi de 9,14 (2,11-39,56) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e de 3,92 (0,83-18,48) para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia.

Enfarte do miocárdio

Artrite reumatoide

Num grande estudo (N=4.362) de segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, as taxas de incidência (IC de 95%) de enfarte do miocárdio não fatal para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,37 (0,22-0,57), 0,33 (0,19-0,53) e 0,16 (0,07-0,31) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente. Foram notificados poucos casos de enfartes do miocárdio fatais, com taxas semelhantes em doentes tratados com tofacitinib, comparativamente aos inibidores do TNF (ver secções 4.4 e 5.1). O estudo exigiu pelo menos 1500 doentes para serem seguidos durante 3 anos.

Neoplasias malignas excluindo CPNM

Artrite reumatoide

Num grande estudo (N=4.362) de segurança pós-comercialização aleatorizado de doentes com AR com idade igual ou superior a 50 anos e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, as taxas de incidência (IC de 95%) de cancro do pulmão para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,23 (0,12-0,40), 0,32 (0,18-0,51) e 0,13 (0,05-0,26) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente (ver secções 4.4 e 5.1). O estudo exigiu pelo menos 1500 doentes para serem seguidos durante 3 anos.

As taxas de incidência (IC de 95%) de linfoma para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia e inibidores do TNF foram de 0,07 (0,02-0,18), 0,11 (0,04-0,24) e 0,02 (0,00-0,10) doentes com acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente (ver secções 4.4 e 5.1).

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Dados de segurança controlados a longo prazo

O estudo de vigilância ORAL (A3921133) ~~é~~ foi um grande estudo (N=4.362) de vigilância da segurança pós-comercialização aleatorizado, controlado por substância ativa ~~que está a decorrer~~ de doentes com artrite reumatoide com, ~~pelo menos,~~ 50 anos de idade ou mais e que tinham, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional (definem-se os fatores de risco CV como: se tem hábitos tabágicos, diagnóstico de hipertensão, diabetes *mellitus*, história familiar de doença coronária prematura, história de doença arterial coronária, incluindo antecedentes de procedimento de revascularização, bypass das artérias coronárias, enfarte do miocárdio, paragem cardíaca, angina instável, síndrome coronária aguda e presença de doença extra-articular associada a AR, por ex., nódulos, síndrome de *Sjögren*, anemia de doença crónica, manifestações pulmonares). Foi exigido que os doentes estivessem a tomar uma dose estável de metotrexato no início do estudo; foram permitidos ajustes da dose durante o estudo.

Os doentes foram aleatorizados para receber tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, tofacitinib 5 mg duas vezes por dia ou um inibidor do TNF (o inibidor do TNF era etanercept 50 mg uma vez por semana ou adalimumab 40 mg em semanas alternadas) em regime aberto segundo um rácio de 1:1:1. Os parâmetros de avaliação co-primários ~~são eram~~ neoplasia maligna adjudicada (excluindo CPNM) e acontecimentos cardiovasculares adversos *major* (MACE) adjudicados; a incidência cumulativa e a avaliação estatística dos parâmetros de avaliação ~~são foram~~ efetuadas em ocultação. ~~Trata-se~~ Tratou-

se de um estudo dirigido por acontecimentos que também exige exigia, pelo menos, 1500 doentes para serem seguidos durante 3 anos. O tratamento do estudo de tofacitinib 10 mg duas vezes por dia foi interrompido e os doentes passaram para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia devido a um sinal dependente da dose de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV). Os dados dos doentes do braço de tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia, recolhidos antes e após a alteração da dose, foram analisados no seu grupo de tratamento aleatorizado original.

O estudo não cumpriu o critério de não inferioridade para a comparação primária das doses combinadas de tofacitinib com o inibidor do TNF, uma vez que o limite superior do IC de 95% para o HR excedeu o critério de não inferioridade predefinido de 1,8 para os MACE adjudicados e as neoplasias malignas adjudicadas, excluindo CPNM. Os resultados finais relativos a MACE, enfarte do miocárdio, neoplasias malignas excluindo CPNM, cancro do pulmão e linfoma, são apresentados abaixo para cada braço de tratamento aleatorizado. São apresentados os resultados da análise de segurança provisória (2019) relativos a TEV, infeções graves e mortalidade.

MACE (incluindo enfarte do miocárdio)

Foi observado um aumento de casos de enfarte do miocárdio não fatal em doentes tratados com tofacitinib comparativamente ao inibidor do TNF.

Tabela 12: Taxa de incidência e hazard ratio para MACE e enfarte do miocárdio

	<u>Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia</u>	<u>Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia^a</u>	<u>Todas as doses de tofacitinib^b</u>	<u>Inibidor do TNF</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>TI (IC de 95%) por 100 DA</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 (IC de 95%) vs. iTNF</u>	1,24 (0,81-1,91)	1,43 (0,94-2,18)	1,33 (0,91-1,94)	
<u>EM fatal^c</u>				
<u>TI (IC de 95%) por 100 DA</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 (IC de 95%) vs. iTNF</u>	0,00 (0,00-Inf)	1,03 (0,21-5,11)	0,50 (0,10-2,49)	
<u>EM não fatal^c</u>				
<u>TI (IC de 95%) por 100 DA</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 (IC de 95%) vs. iTNF</u>	2,32 (1,02-5,30)	2,08 (0,89-4,86)	2,20 (1,02-4,75)	

^a O grupo de tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia inclui dados de doentes que passaram de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, na sequência de uma alteração ao estudo.

^b Combinação das doses de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

^c Com base nos acontecimentos que ocorreram durante o tratamento ou no período de 60 dias após a descontinuação do tratamento.

Abreviaturas: MACE = acontecimentos adversos cardiovasculares major, EM = enfarte do miocárdio, iTNF = inibidor do fator de necrose tumoral, TI = taxa de incidência, HR = hazard ratio (razão de risco), IC = intervalo de confiança, DA = doentes-ano, Inf = infinito

Foram identificados os seguintes fatores preditivos para o desenvolvimento de EM (fatal e não fatal) utilizando um modelo multivariado de Cox com seleção retrógrada: idade ≥65 anos, sexo masculino, hábitos tabágicos atuais ou passados, historial de diabetes e historial de doença arterial coronária (que inclui enfarte do miocárdio, doença cardíaca coronária, angina de peito estável ou procedimentos arteriais coronários) (ver secções 4.4 e 4.8).

Neoplasias malignas

Foi observado um aumento da incidência de neoplasias malignas excluindo CPNM, particularmente cancro do pulmão e linfoma, em doentes tratados com tofacitinib comparativamente ao inibidor do TNF.

Tabela 13: Taxa de incidência e *hazard ratio* para neoplasias malignas, excluindo CPNM^a

	<i>Tofacitinib 5 mg duas vezes por dia</i>	<i>Tofacitinib 10 mg duas vezes por dia^b</i>	<i>Todas as doses de tofacitinib^c</i>	<i>Inibidor do TNF</i>
<i>Neoplasias malignas excluindo CPNM</i>				
<i>TI (IC de 95%) por 100 DA</i>	<i>1,13 (0,87-1,45)</i>	<i>1,13 (0,86-1,45)</i>	<i>1,13 (0,94-1,35)</i>	<i>0,77 (0,55-1,04)</i>
<i>HR (IC de 95%) vs. iTNF</i>	<i>1,47 (1,00-2,18)</i>	<i>1,48 (1,00-2,19)</i>	<i>1,48 (1,04-2,09)</i>	
<i>Cancro do pulmão</i>				
<i>TI (IC de 95%) por 100 DA</i>	<i>0,23 (0,12-0,40)</i>	<i>0,32 (0,18-0,51)</i>	<i>0,28 (0,19-0,39)</i>	<i>0,13 (0,05-0,26)</i>
<i>HR (IC de 95%) vs. iTNF</i>	<i>1,84 (0,74-4,62)</i>	<i>2,50 (1,04-6,02)</i>	<i>2,17 (0,95-4,93)</i>	
<i>Linfoma</i>				
<i>TI (IC de 95%) por 100 DA</i>	<i>0,07 (0,02-0,18)</i>	<i>0,11 (0,04-0,24)</i>	<i>0,09 (0,04-0,17)</i>	<i>0,02 (0,00-0,10)</i>
<i>HR (IC de 95%) vs. iTNF</i>	<i>3,99 (0,45-35,70)</i>	<i>6,24 (0,75-51,86)</i>	<i>5,09 (0,65-39,78)</i>	

^a Com base nos acontecimentos que ocorreram durante o tratamento ou após a descontinuação do tratamento até ao final do estudo

^b O grupo de tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia inclui dados de doentes que passaram de 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia para 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia, na sequência de uma alteração ao estudo.

^c Combinação das doses de 5 mg de tofacitinib duas vezes por dia e 10 mg de tofacitinib duas vezes por dia.

Abreviaturas: CPNM = cancro de pele não-melanoma, iTNF = inibidor do fator de necrose tumoral, TI = taxa de incidência, HR = *hazard ratio* (razão de risco), IC = intervalo de confiança, DA = doentes-ano

Foram identificados os seguintes fatores preditivos para o desenvolvimento de neoplasias malignas, excluindo CPNM, utilizando um modelo multivariado de Cox com seleção retrógrada: idade ≥65 anos e hábitos tabágicos atuais ou passados (ver secções 4.4 e 4.8).

Infeções graves

Numa análise provisória para infeções graves não fatais, as taxas de incidência (IC de 95%) por 100 doentes/ano foram de 3,51 (2,93-4,16), de 3,35 (2,78-4,01) e de 2,79 (2,28-3,39) para tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, para tofacitinib 5 mg duas vezes por dia e para os inibidores do TNF, respetivamente. O risco de infeções graves (fatais e não fatais) estava ainda mais aumentado nos doentes com mais de 65 anos de idade comparativamente aos doentes mais jovens no estudo A3921133.

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar Xeljanz

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar XELJANZ:

[...]

- se tem mais de 65 anos de idade, se alguma vez teve algum tipo de cancro e também é atualmente fumador ou fumou no passado. XELJANZ pode aumentar o risco de determinados cancros. Foram comunicados casos de cancro dos glóbulos brancos, cancro do pulmão, linfoma e de outros cancros (tais como, dos pulmões, da mama, melanoma, da próstata e do pâncreas) em doentes tratados com XELJANZ. Se desenvolver cancro enquanto estiver a tomar XELJANZ o seu médico analisará se deve interromper o tratamento com XELJANZ.

[...]

- se tem problemas do coração, tensão arterial elevada ou colesterol elevado e também é atualmente fumador ou fumou no passado.

Têm sido comunicados casos de doentes tratados com XELJANZ que desenvolveram coágulos sanguíneos nos pulmões ou nas veias. O seu médico irá avaliar o seu risco de desenvolver coágulos sanguíneos nos pulmões ou nas veias e determinar se XELJANZ é apropriado para si. Se já teve problemas relacionados com a formação de coágulos sanguíneos nos pulmões e veias ou se tem um

risco acrescido de os desenvolver (por exemplo, se é gravemente obeso, se tem cancro, problemas do coração, diabetes, teve um ataque do coração [nos 3 meses anteriores], uma grande cirurgia recente, se utiliza contraceptivos hormonais/terapêutica hormonal de substituição, se foi identificado um defeito da coagulação em si ou nos seus familiares próximos), se tem idade avançada ou fuma atualmente ou fumou no passado, o seu médico poderá decidir que XELJANZ não é adequado para si.

Foram notificados casos de doentes tratados com XELJANZ que sofreram de um problema do coração, incluindo ataque cardíaco. O seu médico irá avaliar o seu risco de desenvolver um problema do coração e determinar se XELJANZ é apropriado para si. Fale com o seu médico imediatamente se desenvolver sinais e sintomas de um ataque cardíaco, incluindo dor intensa ou aperto no peito (que pode alastrar para os braços, maxilar, pescoço, costas), falta de ar, suores frios, atordoamento ou tonturas súbitas.

Idosos

[...]

Os doentes com 65 anos ou mais podem ter um risco aumentado de infeções, ataque cardíaco e alguns tipos de cancro. O seu médico poderá decidir que XELJANZ não é adequado para si.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Efeitos indesejáveis graves possíveis

[...]

Também foram notificados casos de cancro do pulmão, cancro dos glóbulos brancos e ataque cardíaco.

[...]

Sinais de um ataque cardíaco (pouco frequentes) incluem

- dor intensa ou aperto no peito (que pode alastrar para os braços, maxilar, pescoço, costas)
- falta de ar
- suores frios
- atordoamento ou tonturas súbitas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): cancro do pulmão [...]

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas): infeção do sangue (sepsia), linfoma (cancro dos glóbulos brancos) [...]