

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



Brussel, postdatum

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

▼ XELJANZ (tofacitinib):

**Verhoogd risico op veneuze trombo-embolie en
verhoogd risico op ernstige en fatale infecties**

Geachte gezondheidszorgbeoefenaars,

Zoals overeengekomen met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), informeert Pfizer u over het volgende:

Samenvatting

- **Een dosisafhankelijk verhoogd risico op ernstige veneuze trombo-embolie (VTE), met inbegrip van gevallen van longembolie (PE), waarvan sommige fataal waren, en diepe veneuze trombose (DVT) is waargenomen bij patiënten die tofacitinib gebruiken.**
- **Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gekende risicofactoren voor VTE, ongeacht de indicatie en dosering.**
- **Het gebruik van tofacitinib 10 mg tweemaal daags als onderhoudsbehandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met colitis ulcerosa (CU) die gekende risicofactoren voor VTE hebben, tenzij geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is.**
- **Voor de behandeling van reumatoïde artritis en arthritus psoriatica dient de aanbevolen dosering van 5 mg tweemaal daags niet te worden overschreden.**
- **Informeer patiënten over de tekens en symptomen van VTE voordat ze beginnen met de tofacitinib-behandeling. Adviseer patiënten om snel medische hulp in te roepen als zij deze symptomen ervaren tijdens de behandeling.**
- **Patiënten ouder dan 65 jaar hebben een nog hoger risico op ernstige infecties en mortaliteit door infecties. Tofacitinib dient daarom alleen te worden overwogen bij deze patiënten indien geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is.**

Algemene informatie met betrekking tot de veiligheid

Tofacitinib is een JAK-remmer en geïndiceerd voor de behandeling van:

- matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis of actieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten, die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant waren voor een eerdere behandeling met een *disease modifying anti-rheumatic drug* (DMARD's).
- matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten, die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor ofwel conventionele behandeling ofwel voor een biologisch middel.

In mei 2019 werden, naar aanleiding van de voorlopige analyse van de resultaten van studie A3921133 (zie hieronder), tijdelijke maatregelen met betrekking tot het gebruik van tofacitinib bij patiënten met risicofactoren voor VTE geïntroduceerd en schriftelijk gecommuniceerd naar gezondheidszorgbeoefenaars. Nu een formele herzieningsprocedure is afgerond, worden deze tijdelijke maatregelen vervangen door aangepaste aanbevelingen, zoals uiteengezet in de "samenvatting" hierboven.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter zoals de educatieve materialen voor gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten zullen overeenkomstig worden aangepast.

Lange termijn veiligheidsstudie A3921133 bij patiënten met reumatoïde artritis

Dit is een lopende, open-label, klinische studie (N=4.362) die is opgezet om de cardiovasculaire veiligheid van tofacitinib 5 mg tweemaal daags en tofacitinib 10 mg tweemaal daags te evalueren in vergelijking met een behandeling met een tumor necrosis factor (TNF)-remmer bij patiënten met reumatoïde artritis die 50 jaar of ouder waren en die ten minste één cardiovasculaire risicofactor hadden.

Na de voorlopige resultaten van het onderzoek, werd de experimentele behandeling met tofacitinib 10 mg tweemaal daags stopgezet en schakelden de patiënten over naar een dosering van tofacitinib 5 mg tweemaal daags vanwege een signaal van VTE en mortaliteit door alle oorzaken.

Veneuze trombo-embolie (PE en DVT)

In de interim analyse werd een verhoogde en dosisafhankelijke incidentie van VTE waargenomen bij patiënten behandeld met tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers. De incidentie (95% BI) van PE voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags, tofacitinib 5 mg tweemaal daags en TNF-remmers bedroeg respectievelijk 0,54 (0,32 - 0,87), 0,27 (0,12 - 0,52) en 0,09 (0,02 - 0,26) patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren. De risicoverhouding (HR) voor PE was 5,96 (1,75 - 20,33) voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags en 2,99 (0,81 - 11,06) voor tofacitinib 5 mg tweemaal daags. De incidentie (95% BI) van DVT voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags, tofacitinib 5 mg tweemaal daags en TNF-remmers bedroeg respectievelijk 0,38 (0,20 - 0,67), 0,30 (0,14 - 0,55) en 0,18 (0,07 - 0,39) patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren. Vergeleken met TNF-remmers bedroeg de HR voor DVT 2,13 (0,80 - 5,69) voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags en 1,66 (0,60 - 4,57) voor tofacitinib 5 mg tweemaal daags.

In een subgroep analyse bij patiënten met VTE-risicofactoren in studie A3921133 was het risico op PE verder verhoogd. Vergeleken met TNF-remmers bedroeg de HR voor PE 9,14 (2,11 - 39,56) voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags en 3,92 (0,83 - 18,48) voor tofacitinib 5 mg tweemaal daags.

Mortaliteit

In de interim analyse van studie A3921133 werd een verhoogde mortaliteit binnen 28 dagen na de laatste behandeling waargenomen bij patiënten die behandeld werden met tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers. De incidentie (95% BI) per 100 patiëntjaren bedroeg 0,89 (0,59 - 1,29) voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags, 0,57 (0,34 - 0,89) voor tofacitinib 5 mg tweemaal daags en 0,27 (0,12 - 0,51) voor TNF-remmers, met een HR (95% BI) van 3,28 (1,55 - 6,95) voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags en 2,11 (0,96 - 4,67) voor tofacitinib 5 mg tweemaal daags, vergeleken met TNF-remmers. De mortaliteit was voornamelijk te wijten aan cardiovasculaire voorvallen, infecties en maligniteiten.

Voor cardiovasculaire mortaliteit binnen 28 dagen na de laatste behandeling bedroeg de incidentie (95% BI) per 100 patiëntjaren 0,45 (0,24 - 0,75) voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags, 0,24 (0,10 - 0,47) voor tofacitinib 5 mg tweemaal daags en 0,21 (0,08 - 0,43) voor TNF-remmers, met een incidentie ratio (IRR) (95% BI) van 2,12 (0,80 - 6,20) voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags en 1,14 (0,36 - 3,70) voor tofacitinib 5 mg tweemaal daags, vergeleken met TNF-remmers.

Voor fatale infecties binnen 28 dagen na de laatste behandeling bedroegen de sterftcijfers per 100 patiëntjaren 0,22 (0,09 - 0,46), 0,18 (0,07 - 0,39) en 0,06 (0,01 - 0,22) voor respectievelijk tofacitinib 10 mg tweemaal daags, tofacitinib 5 mg tweemaal daags en TNF-remmers, met een IRR van 3,70 (0,71 - 36,5) voor tofacitinib 10 mg tweemaal daags en 3,00 (0,54 - 30,4) voor tofacitinib 5 mg tweemaal daags, vergeleken met TNF-remmers.

Ernstige infecties

Voor niet-fatale, ernstige infecties bedroeg de incidentie per 100 patiëntjaren 3,51 (2,93 - 4,16), 3,35 (2,78 - 4,01) en 2,79 (2,28 - 3,39) voor respectievelijk tofacitinib 10 mg tweemaal daags, tofacitinib 5 mg tweemaal daags en TNF-remmers. In deze studie, waarin patiënten > 50 jaar en met CV risicofactoren geïnccludeerd waren, was het risico op ernstige en fatale infecties meer verhoogd bij patiënten ouder dan 65 jaar, in vergelijking met jongere patiënten.

Patiënten met colitis ulcerosa (UC) en VTE

In de lopende uitbreidingsstudie van UC, zijn gevallen van PE en DVT waargenomen bij patiënten met onderliggende risicofactoren voor VTE die tofacitinib 10 mg tweemaal daags gebruikten.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Xeljanz te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Xeljanz kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Pfizer NV/SA op het telefoonnummer 02/554 62 11 of per e-mail naar: BEL.AEReporting@pfizer.com.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Vraag voor bijkomende informatie

Voor meer informatie of vragen met betrekking tot het gebruik van Xeljanz verzoeken we u om ons te contacteren:

- Christine Oth (Senior Medical Advisor) - Tel: 02/554 64 25 voor reumatologie
- Lien Van Eyck (Medical Advisor) - Tel: 02/554 66 55 voor gastro-enterologie
- of ons departement van Wetenschappelijke en Medische Informatie via het nummer 02/554 62 11.

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter van Xeljanz zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "Bijsluiters en SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Met de meeste hoogachting,



Dr. Bharati Shivalkar MD, PhD, FESC
Country Medical Director,
Pfizer NV/SA BeLux