



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 januari 2020
EMA/92517/2020

Het EMA bevestigt dat bij het gebruik van Xeljanz voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een hoog risico op bloedstolsels

Op 14 november heeft het EMA geconcludeerd dat Xeljanz (tofacitinib) het risico op bloedstolsels in de longen en in diep gelegen aderen kan vergroten bij patiënten die reeds een hoog risico lopen.

Daarom heeft het Geneesmiddelenbureau aanbevolen om bij alle patiënten met een hoog risico op bloedstolsels voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van Xeljanz. Bovendien mogen de onderhoudsdoses van 10 mg tweemaal daags niet worden voorgeschreven aan patiënten met colitis ulcerosa die een hoog risico op bloedstolsels lopen, behalve wanneer er geen geschikte alternatieve behandeling is. Verder heeft het EMA aanbevolen om patiënten ouder dan 65 jaar vanwege een verhoogd risico op infecties alleen met Xeljanz te behandelen wanneer er geen alternatieve behandeling beschikbaar is.

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de beoordeling door het Geneesmiddelenbureau van een lopend onderzoek (onderzoek A3921133) bij patiënten met reumatoïde artritis en een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, alsmede gegevens van eerdere onderzoeken en overleg met deskundigen op dit gebied. Uit de gecombineerde gegevens bleek dat het risico op bloedstolsels in diep gelegen aderen en de longen hoger was bij patiënten die Xeljanz gebruikten, met name bij een dosering van 10 mg tweemaal daags, en bij patiënten die gedurende langere tijd werden behandeld. De resultaten wezen ook op een verder verhoogd risico op ernstige en fatale infecties bij patiënten ouder dan 65 jaar.

De aanbevelingen van het [Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking \(PRAC\) van het EMA](#) zijn goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA. De aanbevelingen komen in de plaats van de tijdelijke maatregelen die bij aanvang van de beoordeling in mei 2019 zijn ingevoerd. De Europese Commissie heeft op 31 januari 2020 een besluit tot goedkeuring van deze wijzigingen genomen.

Informatie voor patiënten

- Xeljanz kan het risico op bloedstolsels vergroten bij patiënten die reeds een hoog risico lopen.
- Als u met Xeljanz wordt behandeld, zal uw arts uw risico op bloedstolsels beoordelen en zo nodig uw behandeling aanpassen.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



- U loopt mogelijk een hoog risico op bloedstolsels in de longen en in diep gelegen aderen als u een hartaanval hebt gehad of hartfalen, kanker, een erfelijke bloedstollingsstoornis of een voorgeschiedenis van bloedstolsels hebt.
- U loopt mogelijk ook een risico als u gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen of hormoonsubstitutie therapie gebruikt, een grote operatie moet ondergaan of onlangs hebt ondergaan of als u immobiel bent.
- Om het risico te beoordelen, kijkt uw arts ook naar uw leeftijd, of u zwaarlijvig bent (d.w.z. als uw body mass index hoger is dan 30), diabetes of een verhoogde bloeddruk hebt of rookt.
- Als u een hoog risico loopt of ouder dan 65 jaar bent, kan uw arts uw behandeling wijzigen als er voor u een alternatieve behandeling is.
- Als u met Xeljanz wordt behandeld, mag u de dosis niet wijzigen of stoppen met het innemen van het geneesmiddel zonder dit met uw arts te bespreken.
- Roep onmiddellijk medische hulp in als u plotseling last krijgt van kortademigheid, moeite met ademen, pijn op de borst, pijn in de bovenrug, zwelling van de benen of armen, pijn of gevoeligheid van de benen of roodheid of verkleuring van de benen of armen. Dit kunnen symptomen zijn van een bloedstolsel in uw longen of aderen.
- Neem contact op met uw professionele zorgverlener als u zich ongerust maakt over uw geneesmiddel.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Uit een beoordeling door het EMA is gebleken dat er een dosisafhankelijk verhoogd risico bestaat op ernstige veneuze trombo-embolie (VTE), waaronder longembolie (PE) (soms fataal) en diepe veneuze trombose bij patiënten die tofacitinib innamen.
- Bij de beoordeling werden gegevens bestudeerd van onderzoek A3921133, een lopend open-label klinisch onderzoek waarin de veiligheid van tofacitinib 5 mg tweemaal daags en tofacitinib 10 mg tweemaal daags werd beoordeeld in vergelijking met een tumornecrosefactorremmer (TNF-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis. De patiënten in het onderzoek waren 50 jaar of ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor. Toen de tussentijdse resultaten beschikbaar kwamen, werd de behandeling met tofacitinib 10 mg tweemaal daags stopgezet en werden de patiënten overgezet op een dosis van 5 mg tweemaal daags op grond van aanwijzingen voor pulmonale embolie (PE) en mortaliteit door alle oorzaken. Bij de beoordeling werd ook rekening gehouden met aanvullende gegevens uit eerdere onderzoeken.
- Uit de beoordeling van onderzoek A3921133 bleek dat bij gebruik van tofacitinib 5 mg tweemaal daags het risico op PE ongeveer driemaal zo hoog werd dan bij behandeling met een TNF-remmer, terwijl het risico in het geval van tofacitinib 10 mg tweemaal daags ongeveer zesmaal zo hoog werd.
- In totaal waren er 17 gevallen van PE op 3123 patiëntjaren bij gebruik van tofacitinib 10 mg tweemaal daags en negen gevallen op 3317 patiëntjaren bij tofacitinib 5 mg tweemaal daags, tegenover drie gevallen op 3319 patiëntjaren bij gebruik van een TNF-remmer. Daarnaast deden zich in totaal 28 sterfgevallen door alle oorzaken voor op 3140 patiëntjaren in de groep met tofacitinib 10 mg tweemaal daags en 19 sterfgevallen door alle oorzaken op 3324 patiëntjaren in de groep met tofacitinib 5 mg tweemaal daags, tegenover negen gevallen op 3323 patiëntjaren bij gebruik van de TNF-remmer.

- Daarom moet bij het gebruik van tofacitinib bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE de nodige voorzichtigheid worden betracht, ongeacht indicatie en dosering. Het betreft patiënten die een hartaanval hebben gehad of die hartfalen, kanker, een erfelijke bloedstollingsstoornis of een voorgeschiedenis van bloedstolsels hebben, alsook patiënten die gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen of hormoonsubstitutie therapie gebruiken, een grote operatie ondergaan of niet mobiel zijn.
- Andere risicofactoren waarmee rekening moet worden gehouden bij het voorschrijven van tofacitinib, zijn leeftijd, diabetes, obesitas (BMI>30), rookgedrag en hypertensie.
- Het gebruik van tofacitinib 10 mg tweemaal daags voor onderhoudsbehandeling bij patiënten met colitis ulcerosa met bekende VTE-risicofactoren wordt niet aanbevolen, behalve wanneer er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is.
- Voor de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica mag de aanbevolen dosis van 5 mg tweemaal daags niet worden overschreden.
- Voordat patiënten tofacitinib toegediend krijgen, moeten ze worden geïnformeerd over de aanwijzingen voor en symptomen van VTE en moet hen worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen als deze symptomen zich tijdens de behandeling voordoen.
- Uit de beschikbare gegevens is tevens gebleken dat het risico op ernstige infecties en fatale infecties bij patiënten ouder dan 65 jaar verder toenam ten opzichte van jongere patiënten. Daarom mag gebruik van tofacitinib bij deze patiënten alleen worden overwogen wanneer er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is.
- Alle professionele zorgverleners die het geneesmiddel naar verwachting zullen voorschrijven, zijn per brief geïnformeerd over de bijgewerkte aanbevelingen voor behandeling. De gids voor artsen en de waarschuwingskaart voor patiënten worden aangevuld met het advies om het risico op bloedstolsels tot een minimum te beperken.

Meer over de geneesmiddelen

Voor Xeljanz (tofacitinib) is in de EU op 22 maart 2017 voor het eerst een vergunning verleend voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige reumatoïde artritis (een ziekte die ontsteking van de gewrichten veroorzaakt). In 2018 werd het gebruik ervan uitgebreid tot volwassenen met artritis psoriatica (rode, schilferige plekken op de huid met gewrichtsontsteking) en ernstige colitis ulcerosa (een ziekte die ontstekingen en zweren in de darmwand veroorzaakt). De werkzame stof in Xeljanz, tofacitinib, blokkeert de werking van enzymen die worden aangeduid als Janus-kinasen. Deze enzymen spelen een belangrijke rol in het ontstekingsproces dat zich voordoet bij reumatoïde artritis, artritis psoriatica en colitis ulcerosa. Door de werking van de enzymen te blokkeren, helpt tofacitinib de ontsteking en andere symptomen van deze aandoeningen te verminderen.

Meer informatie over het geneesmiddel vindt u op de [website van het EMA](#).

Meer over de procedure

De beoordeling van Xeljanz is op 15 mei 2019 op verzoek van de Europese Commissie ingeleid krachtens [artikel 20 van Verordening \(EG\) nr. 726/2004](#).

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC heeft een aantal aanbevelingen gedaan. De aanbevelingen van het PRAC werden vervolgens toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP heeft het advies van het Geneesmiddelenbureau goedgekeurd. Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 31 januari 2020 een definitief juridisch bindend [besluit](#) heeft genomen, dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.