



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352689/2021
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nieuwe tekst voor de productinformatie – Uittreksels uit de PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen – Deel 2

Vastgesteld tijdens de PRAC-bijeenkomst van 7-10 juni 2021

De tekst van de productinformatie in dit document is afkomstig van het document genaamd 'PRAC recommendations on signals' ('PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen') dat de volledige tekst van de PRAC-aanbevelingen voor aanpassing van de productinformatie alsook enkele algemene richtsnoeren over het omgaan met signalen bevat. Het document vindt u [hier](#) (alleen in het Engels).

Nieuwe tekst die aan de productinformatie dient te worden toegevoegd, is onderstreept. Huidige tekst die dient te worden geschrapt, is ~~doorgehaald~~.

1. Ceftriaxon – Hepatitis (EPITT-nr. 19603)

Samenvatting van de productkenmerken

4.8. Bijwerkingen

Onder systeem/orgaanklasse "Lever- en galaandoeningen" met frequentie "niet bekend"

Hepatitis^c

Cholestatische hepatitis^{b,c}

^b zie rubriek 4.4

^c Meestal reversibel na stopzetting van de behandeling met ceftriaxon

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

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



Onder frequentie "Niet bekend"

Problemen met de galblaas en/of lever. Dit kan leiden tot pijn, misselijkheid, overgeven, misselijkheid, gele verkleuring van de huid, jeuk, plas (urine) die donkerder is dan anders en ontlasting met dezelfde kleur als klei.

2. Tofacitinib – Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE, major adverse cardiovascular events) en maligniteiten met uitzondering van niet-melanome huidkanker (NMSC, non-melanoma skin cancer) bij een klinische proef (EPITT-nr. 19382)

Samenvatting van de productkenmerken

4.2. Dosering en wijze van toediening

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten van 75 jaar en ouder. Zie rubriek 4.4 voor Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar

Gezien het verhoogde risico op ernstige infecties, myocardinfarct en maligniteiten bij gebruik van tofacitinib bij patiënten ouder dan 65 jaar, dient tofacitinib bij deze patiënten alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven zijn (zie nadere bijzonderheden in rubriek 4.4 en rubriek 5.1).

Alvorens tofacitinib te starten, dienen de risico's en voordelen van de behandeling te worden overwogen bij patiënten:

[...]

- ~~die ouder zijn dan 65 jaar~~

Aangezien de incidentie van infecties bij ouderen en bij diabetische populaties over het algemeen hoger is, is voorzichtigheid geboden bij behandeling van ouderen en patiënten met diabetes (zie rubriek 4.8). Bij patiënten ouder dan 65 jaar dient tofacitinib alleen te worden ~~overwogen~~ gebruikt als er geen geschikte ~~alternatieve~~ behandelingsalternatieven zijn (zie rubriek 5.1).

Virale reactivering

[...]

Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (inclusief myocardinfarct)

Er zijn ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) waargenomen bij patiënten die tofacitinib namen.

In een gerandomiseerd veiligheidsonderzoek na toelating bij patiënten met RA van 50 jaar of ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor werd een verhoogde incidentie van myocardinfarcten waargenomen bij gebruik van tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Bij patiënten ouder dan 65 jaar, patiënten die roken of in het verleden hebben

gerookt en patiënten met andere cardiovasculaire risicofactoren dient tofacitinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven zijn.

Maligniteit en lymfoproliferatieve aandoening

~~De risico's en voordelen van behandeling met tofacitinib dienen te worden overwogen alvorens een behandeling te starten bij patiënten met huidige of een voorgeschiedenis van maligniteit anders dan met succes behandelde niet-melanome huidkanker (NMSC) of wanneer voortzetting van tofacitinib wordt overwogen bij patiënten bij wie zich een maligniteit ontwikkelt. De kans bestaat dat tofacitinib de afweer van een persoon tegen maligniteiten beïnvloedt.~~

~~Lymfomen zijn waargenomen bij patiënten die met tofacitinib zijn behandeld. Patiënten met RA, in het bijzonder degenen met een zeer hoge ziekteactiviteit, kunnen een hoger risico (tot verschillende malen hoger) lopen op de ontwikkeling van een lymfoom dan de algemene bevolking. Het effect van tofacitinib op de ontwikkeling van een lymfoom is onzeker.~~

~~In klinische onderzoeken en na het in de handel brengen werden andere maligniteiten waargenomen, waaronder, maar niet beperkt tot, longkanker, borstkanker, melanoom, prostaatkanker en pancreaskanker.~~

~~Het effect van tofacitinib op de ontwikkeling en het verloop van maligniteiten is niet bekend.~~

Tofacitinib kan de afweer van de gastheer tegen maligniteiten beïnvloeden.

In een gerandomiseerd veiligheidsonderzoek na toelating bij patiënten met RA van 50 jaar of ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor werd een verhoogde incidentie van maligniteiten met uitzondering van NMSC (met name longkanker en lymfoom) waargenomen bij gebruik van tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Longkanker en lymfoom bij met tofacitinib behandelde patiënten zijn ook waargenomen in andere klinische onderzoeken en na het in de handel brengen.

In klinische onderzoeken en na het in de handel brengen werden andere maligniteiten bij met tofacitinib behandelde patiënten waargenomen, waaronder, maar niet beperkt tot, borstkanker, melanoom, prostaatkanker en pancreaskanker.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar, patiënten die roken of in het verleden hebben gerookt en patiënten met andere risicofactoren voor maligniteiten (bijv. huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit anders dan met succes behandelde niet-melanome huidkanker) dient tofacitinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven zijn.

Cardiovasculair risico

~~RA- en PsA-patiënten hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Bij met tofacitinib behandelde patiënten dienen de risicofactoren (bijv. hypertensie, hyperlipidemie) te worden behandeld als onderdeel van de gebruikelijke standaardzorg.~~

4.8. Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen in de eerste 3 maanden van de dubbelblinde, placebo- of MTX-gecontroleerde klinische onderzoeken waren hoofdpijn, bovensteluchtweginfecties, nasofaryngitis, diarree, misselijkheid en hypertensie (zie tabel 6, Bijwerkingen, gebaseerd op alle onderzoekslooptijden).

Systeem/orgaanklasse: Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Frequentie 'soms': Longkanker

Frequentie 'zelden': Lymfoom

Systeem/orgaanklasse: Hartaandoeningen

Frequentie 'soms': Myocardinfarct

Reumatoïde artritis

In een groot, gerandomiseerd veiligheidsonderzoek na toelating bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder die ten minste één bijkomende cardiovasculaire (CV) risicofactor hadden, werd VTE waargenomen met een verhoogde en dosisafhankelijke incidentie bij patiënten behandeld met tofacitinib ten opzichte van patiënten behandeld met TNF-remmers. De meeste van deze voorvallen waren ernstig en sommige leidden tot de dood. In een interimveiligheidsanalyse bedroegen de incidentiecijfers (95%-BI) voor PE voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib, tweemaal daags 5 mg tofacitinib en TNF-remmers respectievelijk 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) en 0,09 (0,02-0,26) per 100 patiëntjaren. Vergeleken met TNF-remmers was de hazardratio (HR) voor PE 5,96 (1,75-20,33) en 2,99 (0,81-11,06) voor respectievelijk tweemaal daags 10 mg tofacitinib en tweemaal daags 5 mg tofacitinib (zie rubriek 5.1).

In een subgroepenanalyse bij patiënten met risicofactoren voor VTE was het risico op PE in de hierboven genoemde interimanalyse van het onderzoek sterker verhoogd. Vergeleken met TNF-remmers was de HR voor PE 9,14 (2,11-39,56) voor tweemaal daags 10 mg tofacitinib en 3,92 (0,83-18,48) voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib.

Myocardinfarct

Reumatoïde artritis

In een groot (N=4.362) gerandomiseerd veiligheidsonderzoek na toelating bij patiënten met RA van 50 jaar of ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor bedroegen de incidentiecijfers (95%-BI) voor niet-fataal myocardinfarct voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib, tweemaal daags 10 mg tofacitinib en TNF-remmers respectievelijk 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) en 0,16 (0,07, 0,31) per 100 patiëntjaren. Er werden enkele fatale myocardinfarcten gemeld met vergelijkbare cijfers bij patiënten behandeld met tofacitinib ten opzichte van patiënten behandeld met TNF-remmers (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Het onderzoek vereiste dat ten minste 1.500 patiënten gedurende 3 jaar werden gevolgd.

Maligniteiten met uitzondering van NMSC

Reumatoïde artritis

In een groot (N=4.362) gerandomiseerd veiligheidsonderzoek na toelating bij patiënten met RA van 50 jaar of ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor bedroegen de incidentiecijfers (95%-BI) voor longkanker voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib, tweemaal daags 10 mg tofacitinib en TNF-remmers respectievelijk 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) en 0,13 (0,05, 0,26) per 100 patiëntjaren (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Het onderzoek vereiste dat ten minste 1.500 patiënten gedurende 3 jaar werden gevolgd.

De incidentiecijfers (95%-BI) voor lymfoom bedroegen voor tweemaal daags 5 mg tofacitinib, tweemaal daags 10 mg tofacitinib en TNF-remmers respectievelijk 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) en 0,02 (0,00, 0,10) per 100 patiëntjaren (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Gecontroleerde langetermijnveiligheidsgegevens

Het onderzoek ORAL Surveillance (A3921133) ~~is~~ was een groot (N=4.362), lopend, gerandomiseerd veiligheidsonderzoek na toelating met actieve controles. Geïnccludeerd werden patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder die ten minste één bijkomende cardiovasculaire (CV) risicofactor hadden die werd gedefinieerd als: actieve roker, diagnosticeerde hypertensie, diabetes mellitus, familieanamnese van premature coronaire hartziekten, voorgeschiedenis van coronaire ziekte inclusief een eerdere revascularisatieprocedure, plaatsing van een coronaire bypass, myocardinfarct, hartstilstand, niet-stabiele angina pectoris, acuut coronair syndroom en aanwezigheid van extra-articulaire ziekte geassocieerd met RA, bijv. noduli, Sjögren-syndroom, anemie door chronische ziekte, pulmonale manifestaties). Patiënten moesten bij aanvang van het onderzoek een stabiele dosering methotrexaat gebruiken; tijdens het onderzoek was dosisaanpassing toegestaan.

Patiënten werden gerandomiseerd naar open-label tweemaal daags 10 mg tofacitinib, tweemaal daags 5 mg tofacitinib of een TNF-remmer (TNF-remmer was ofwel 50 mg etanercept eenmaal per week of 40 mg adalimumab om de week) in een verhouding van 1:1:1. De coprimaire eindpunten zijn waren maligniteit (met uitzondering van NMSC) en ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE,

major adverse cardiovascular events); de cumulatieve incidentie en statistische beoordeling van de eindpunten zijn waren geblindeerd. Het onderzoek is was event-powered en er dienden ten minste 1.500 patiënten gedurende 3 jaar gevolgd te worden. Gedurende het onderzoek werd de onderzoeksbehandeling met tweemaal daags 10 mg tofacitinib gestopt en werden deze patiënten overgezet op tweemaal daags 5 mg vanwege een dosisafhankelijk voorkomen van veneuze trombo-embolie (VTE). Voor patiënten in de behandelingsarm met tweemaal daags 10 mg tofacitinib werden de gegevens die voor en na de dosisaanpassing werden verzameld, geanalyseerd in hun oorspronkelijk gerandomiseerde behandelingsgroep.

Het onderzoek voldeed niet aan het non-inferioriteitscriterium voor de primaire vergelijking van de gecombineerde doses tofacitinib met TNF-remmer, aangezien de bovengrens van het 95%-BI voor HR hoger was dan het vooraf gespecificeerde non-inferioriteitscriterium van 1,8 voor vastgestelde MACE en vastgestelde maligniteiten met uitzondering van NMSC.

De definitieve resultaten voor MACE, myocardinfarct, maligniteiten met uitzondering van NMSC, longkanker en lymfoom worden hieronder gegeven voor elke gerandomiseerde behandelarm. Resultaten van de interimveiligheidsanalyse (2019) worden verstrekt voor VTE, ernstige infecties en mortaliteit.

Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) (inclusief myocardinfarct)

Een toename van niet-fataal myocardinfarct is waargenomen bij patiënten behandeld met tofacitinib ten opzichte van patiënten behandeld met een TNF-remmer.

Tabel 12: Incidentie en hazardratio voor MACE en myocardinfarct

	<u>Tofacitinib tweemaal daags 5 mg</u>	<u>Tofacitinib tweemaal daags 10 mg^a</u>	<u>Alle tofacitinib^b</u>	<u>TNF-remmer (TNFi)</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>IR (95%-BI) per 100 PJ</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%-BI) vs. TNFi</u>	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
<u>Fataal MI^c</u>				
<u>IR (95%-BI) per 100 PJ</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%-BI) vs. TNFi</u>	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
<u>Niet-fataal MI^c</u>				
<u>IR (95%-BI) per 100 PJ</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%-BI) vs. TNFi</u>	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Bij de groep behandeld met tweemaal daags 10 mg tofacitinib zijn gegevens opgenomen van patiënten die na een onderzoekswijziging werden overgeschakeld van tweemaal daags 10 mg tofacitinib op tweemaal daags 5 mg tofacitinib.

^b Gecombineerd tofacitinib 5 mg tweemaal daags en tofacitinib 10 mg tweemaal daags.

^c Gebaseerd op voorvallen tijdens de behandeling of binnen 60 dagen na stopzetting van de behandeling.

Afkortingen: MACE = ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen, MI = myocardinfarct, TNF = tumornecrosefactor, IR = incidentiecijfer, HR = hazardratio, BI = betrouwbaarheidsinterval, PJ = patiëntjaren, Inf = oneindig

De volgende voorspellende factoren voor de ontwikkeling van MI (fataal en niet-fataal) werden vastgesteld met behulp van een multivariabel Cox-model met achterwaartse selectie: leeftijd ≥ 65 jaar, mannelijk, huidige of eerdere rokers, voorgeschiedenis van diabetes en voorgeschiedenis van coronaire ziekte (met inbegrip van myocardinfarct, coronaire hartziekte, stabiele angina pectoris of coronaire vaatprocedures) (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Maligniteiten

Er werd een toename van maligniteiten met uitzondering van NMSC (met name longkanker en lymfoom) waargenomen bij patiënten behandeld met tofacitinib ten opzichte van patiënten behandeld met een TNF-remmer.

Tabel 13: Incidentie en hazardratio voor maligniteiten met uitzondering van NMSC^a

	<u>Tofacitinib</u> <u>tweemaal daags</u> <u>5 mg</u>	<u>Tofacitinib</u> <u>tweemaal daags</u> <u>10 mg^b</u>	<u>Alle tofacitinib^c</u>	<u>TNF-remmer</u> <u>(TNFi)</u>
<u>Maligniteiten met uitzondering van NMSC</u>				
<u>IR (95%-BI) per 100 PJ</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%-BI) vs. TNFi</u>	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<u>Longkanker</u>				
<u>IR (95%-BI) per 100 PJ</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%-BI) vs. TNFi</u>	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<u>Lymfoom</u>				
<u>IR (95%-BI) per 100 PJ</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%-BI) vs. TNFi</u>	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Gebaseerd op voorvallen tijdens de behandeling of na stopzetting van de behandeling tot het einde van het onderzoek

^b Bij de groep behandeld met tweemaal daags 10 mg tofacitinib zijn gegevens opgenomen van patiënten die na een onderzoekswijziging werden overgeschakeld van tweemaal daags 10 mg tofacitinib op tweemaal daags 5 mg tofacitinib.

^c Gecombineerde tofacitinib 5 mg tweemaal daags en tofacitinib 10 mg tweemaal daags.

Afkortingen: NMSC = niet-melanome huidkanker, TNF = tumornecrosefactor, IR = incidentiecijfer, HR = hazardratio, BI = betrouwbaarheidsinterval, PJ = patiëntjaren

De volgende voorspellende factoren voor de ontwikkeling van maligniteiten met uitzondering van NMSC werden vastgesteld met behulp van een multivariabel Cox-model met achterwaartse selectie: leeftijd \geq 65 jaar en huidige of eerdere rokers (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Ernstige infecties

In een interimanalyse voor niet-fatale, ernstige infecties bedroegen de incidentiecijfers (95%-BI) per 100 patiëntjaren bedroegen de incidentiecijfers (95%-BI) per 100 patiëntjaren voor niet-fatale, ernstige infecties 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) en 2,79 (2,28-3,39) voor respectievelijk tweemaal daags 10 mg tofacitinib, tweemaal daags 5 mg tofacitinib en TNF-remmers. Het risico op ernstige (fatale en niet-fatale) infecties was sterker verhoogd bij patiënten ouder dan 65 jaar, vergeleken met jongere patiënten in onderzoek A3921133.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

[...]

- als u ouder bent dan 65 jaar, als u ooit een vorm van kanker heeft gehad, en ook als u rookt of in het verleden heeft gerookt. XELJANZ kan uw kans op bepaalde typen kanker verhogen. Kanker van de witte bloedcellen, longkanker Lymfoom en andere typen kanker (zoals longborstkanker, melanoom, prostaatkanker en alveesklierkanker) zijn gemeld bij patiënten die met XELJANZ zijn behandeld. Als er zich bij u kanker ontwikkelt tijdens de behandeling met XELJANZ, zal uw arts beoordelen of de behandeling met XELJANZ gestopt moet worden.

[...]

- als u hartproblemen, een hoge bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte heeft en ook als u rookt of in het verleden heeft gerookt.

Er zijn meldingen van patiënten die behandeld zijn met XELJANZ en die bloedstolsels in de longen of aderen hebben ontwikkeld. Uw arts zal beoordelen hoe groot uw kans is op het ontwikkelen van bloedstolsels in de longen of aderen en bepalen of XELJANZ geschikt is voor u. Als u al eerder problemen heeft gehad doordat u bloedstolsels in uw longen en aderen kreeg of als u een verhoogde kans heeft om die te krijgen (bijvoorbeeld als u ernstig overgewicht, kanker, hartproblemen of

diabetes heeft, een hartaanval heeft gehad (in de afgelopen 3 maanden), onlangs een zware operatie heeft gehad, hormonale anticonceptiemiddelen of hormoonvervangings therapie gebruikt of als bij u of bij nauw verwante familieleden een stoornis van de bloedstolling is vastgesteld), als u een hogere leeftijd heeft of als u rookt of in het verleden heeft gerookt, kan uw arts besluiten dat XELJANZ niet geschikt is voor u.

Er zijn meldingen van patiënten die behandeld zijn met XELJANZ en die een hartprobleem hebben gehad, waaronder een hartaanval. Uw arts zal beoordelen hoe groot uw kans is op het ontwikkelen van een hartprobleem en bepalen of XELJANZ geschikt is voor u. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tekenen en symptomen van een hartaanval krijgt, waaronder ernstige pijn of beklemmend gevoel op de borst (mogelijk uitstralend naar armen, kaak, nek, rug), kortademigheid, koud zweet, licht gevoel in het hoofd of plotselinge duizeligheid.

Ouderen

[...]

Patiënten van 65 jaar en ouder kunnen een verhoogd risico lopen op infecties, een hartaanval en bepaalde vormen van kanker. Uw arts kan besluiten dat XELJANZ niet geschikt is voor u.

4. Mogelijke bijwerkingen

Mogelijke ernstige bijwerkingen

[...]

Ook longkanker, kanker van de witte bloedcellen en hartaanval zijn gemeld.

[...]

Tekenen van een hartaanval (soms) zijn onder meer

- ernstige pijn of beklemmend gevoel op de borst (mogelijk uitstralend naar armen, kaak, nek, rug)
- kortademigheid
- koud zweet
- licht gevoel in het hoofd of plotselinge duizeligheid

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen): longkanker [...]

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1 000 personen): bloedinfectie (sepsis), lymfoom (kanker van de witte bloedcellen) [...]