

## Xeljanz® (Tofacitinib): Die EMA bestätigt, dass Xeljanz® bei Patienten mit hohem Risiko für Blutgerinnsel mit Vorsicht angewendet werden muss

### 15.11.2019 - Gutachten des CHMP

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA bestätigt die Beurteilung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dass Xeljanz® (Tofacitinib) das Risiko für Blutgerinnsel in der Lunge und in tiefen Venen bei Patienten mit hohem Risiko vergrößern könnte.

Daher empfiehlt die Arzneimittelagentur, dass Xeljanz® bei allen Patienten mit hohem Risiko für Blutgerinnsel mit Vorsicht eingesetzt werden sollte. Darüber hinaus sollte die Erhaltungsdosis von 10 mg zweimal täglich nicht bei Patienten mit Colitis ulcerosa verwendet werden, die ein hohes Risiko für Blutgerinnsel haben, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Ergänzend empfiehlt die EMA, dass aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos Patienten über 65 Jahre nur dann mit Xeljanz® behandelt werden sollten, wenn es keine alternative Behandlung gibt.

Diese Empfehlungen basieren auf einer von der EMA durchgeführten wissenschaftlichen Überprüfung einer laufenden Studie (Studie A3921133) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie auf früheren Studiendaten und Hinzuziehung von Experten auf diesem Gebiet. Zusammengefasst zeigten die Daten, dass das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln in tiefen Venen und der Lunge bei Patienten, die Xeljanz® einnahmen, höher war. Dies betraf insbesondere Patienten, die zweimal täglich 10 mg einnahmen, oder über einen längeren Zeitraum behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigten auch ein weiteres erhöhtes Risiko für schwere und tödliche Infektionen bei Patienten über 65 Jahre.

Die Empfehlungen wurden vom PRAC herausgegeben und nun vom CHMP bestätigt. Sie werden die vorläufigen Maßnahmen ersetzen, die zu Beginn der Überprüfung im Mai 2019 eingeführt wurden. Die Änderungen treten in Kraft, wenn die Europäische Kommission ihren Durchführungsbeschluss bekannt gibt.

### Informationen für Patienten

- Xeljanz® könnte das Risiko für Blutgerinnseln bei Patienten vergrößern, die bereits ein hohes Risiko haben.
- Wenn Sie mit Xeljanz® behandelt werden, wird Ihr Arzt Ihr Risiko für Blutgerinnsel überprüfen und Ihre Behandlung gegebenenfalls anpassen.
- Sie können ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel in der Lunge und in tiefen Venen haben, wenn Sie einen Herzinfarkt oder Blutgerinnsel hatten oder eine Herzinsuffizienz, Krebs, eine erbliche Blutgerinnungsstörung haben.
- Sie können auch gefährdet sein, wenn Sie kombinierte hormonelle Verhütungsmittel einnehmen oder eine Hormonersatztherapie erhalten, sich einer größeren Operation unterziehen oder kürzlich unterzogen haben oder sich wenig bewegen.
- Zur Risikoabschätzung wird Ihr Arzt auch Ihr Alter berücksichtigen, ob Sie fettleibig sind (Ihr

- Body-Mass-Index liegt über 30), Diabetes haben, Ihr Blutdruck erhöht ist oder rauchen.
- Wenn Sie ein hohes Risiko haben oder älter als 65 Jahre sind, kann Ihr Arzt Ihre Behandlung umstellen, wenn es eine alternative Behandlung für Sie gibt.
  - Wenn Sie mit Xeljanz® behandelt werden, sollten Sie die Dosis nicht ändern oder die Einnahme des Medikaments beenden, ohne es mit Ihrem Arzt zu besprechen.
  - Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine plötzliche Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Brustschmerzen oder Schmerzen im oberen Rücken, Schwellungen des Beines oder Armes, Beinschmerzen oder Empfindlichkeit, Rötungen oder Verfärbungen im Bein oder Arm bemerken. Dies können Zeichen eines Blutgerinnsels in der Lunge oder den Venen sein.
  - Wenn Sie Fragen bezüglich Ihres Arzneimittels haben, sollten Sie diese mit ihrem Arzt oder Apotheker besprechen.

### **Informationen für Angehörige der Heilberufe**

- Eine Überprüfung der EMA ergab ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für die Entstehung schwerer venöser Thromboembolien, einschließlich Lungenembolien (einige Fälle verliefen tödlich), und tiefer Venenthrombosen bei Patienten, die Tofacitinib einnehmen.
- Bei der Überprüfung wurden Daten aus der Studie A3921133 berücksichtigt, einer laufenden offenen klinischen Studie, in der die Sicherheit der Dosierung von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Tumornekrosefaktor-(TNF)-Inhibitor bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht wurde. Die Patienten in dieser Studie sind mindestens 50 Jahre alt und weisen mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Nach Vorliegen der Zwischenergebnisse wurde wegen eines erhöhten Risikos für die Entstehung einer Lungenembolie sowie eines Anstiegs der Gesamtmortalität die Behandlung mit der Dosierung von 10mg Tofacitinib zweimal täglich beendet und die Patienten wurden auf eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich umgestellt. Bei der Überprüfung wurden auch zusätzliche Daten aus früheren Studien berücksichtigt.
- Die Überprüfung der Studie A3921133 zeigte, dass im Vergleich zur Behandlung mit einem TNF-Hemmer die Behandlung von Tofacitinib in der Dosierung von 5 mg zweimal täglich das Risiko der Entstehung einer Lungenembolie um das Dreifache erhöhte und die Dosierung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich das Risiko um das Sechsfache erhöhte.
- Insgesamt gab es 17 Fälle einer Lungenembolie in 3.123 Patientenjahren bei der Behandlung mit Tofacitinib in der Dosierung von 10 mg zweimal täglich und 9 Fälle einer Lungenembolie in 3.317 Patientenjahren mit der Tofacitinib-Dosierung 5 mg zweimal täglich, verglichen mit 3 Fällen in 3.319 Patientenjahren bei der Behandlung mit einem TNF-Inhibitor. Außerdem gab es 28 Todesfälle (alle Ursachen) in 3140 Patientenjahren bei der Behandlung mit Tofacitinib in der Dosierung von 10 mg zweimal täglich und 19 Todesfälle in 3.324 Patientenjahren mit der Tofacitinib-Dosierung 5 mg zweimal täglich im Vergleich zu 9 Fällen in 3323 Patientenjahren im TNF-Inhibitor-Arm der Studie.
- Daher sollte Tofacitinib bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse Thromboembolien mit Vorsicht angewendet werden, unabhängig von Indikation und Dosierung. Dazu gehören Patienten nach Herzinfarkt oder Patienten mit Herzinsuffizienz, Krebs, vererbten Blutgerinnungsstörungen oder einer Vorgeschichte von Blutgerinnseln, sowie Patienten, die kombinierte hormonelle Verhütungsmittel einnehmen oder eine Hormonersatztherapie erhalten, sich einer größeren Operation unterziehen oder immobil sind.
- Alter, Diabetes, Adipositas (BMI > 30), Rauchen und Bluthochdruck stellen andere Risikofaktoren dar, die bei der Verschreibung von Tofacitinib zu berücksichtigen sind.
- Die Anwendung von Tofacitinib in der Dosierung von 10 mg zweimal täglich zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die Risikofaktoren für venöse

Thromboembolien aufweisen, wird nicht empfohlen, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative.

- Zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis sollte die empfohlene Dosis von 5 mg zweimal täglich nicht überschritten werden.
- Die Patienten sollten vor der Einnahme von Tofacitinib über die Symptome von venösen Thromboembolien informiert werden verbunden mit dem Hinweis, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn diese während der Behandlung auftreten.
- Die verfügbaren Daten zeigten auch, dass das Risiko für schwere Infektionen und tödliche Infektionen bei älteren Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten erhöht war. Daher sollte die Behandlung mit Tofacitinib bei diesen Patienten nur dann in Betracht gezogen werden, wenn keine geeignete Behandlungsalternative zur Verfügung steht.
- Ein Rote-Hand-Brief wird an die Arztgruppen versendet werden, bei denen davon auszugehen ist, dass sie das Arzneimittel verschreiben, um sie über die aktualisierten Behandlungsempfehlungen zu informieren. Der Leitfaden für Ärzte und die Patientenkarte werden mit Hinweisen zur Minimierung des Risikos für Blutgerinnsel aktualisiert.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) abgerufen werden:

[Xeljanz](#)

[Rote-Hand-Brief vom 28.05.2019](#)

[Rote-Hand-Brief vom 29.03.2019](#)

[Risikoinformation vom 20.03.2019](#)