

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Tofacitinib verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

XELJANZ (Tofacitinib)

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztin und Arzt

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu XELJANZ.



Dieser Leitfaden für Ärztinnen und Ärzte ist ein Teil des Schulungsmaterials, das zur Kommunikation und Minimierung der wichtigsten Risiken bei der Behandlung mit Tofacitinib entwickelt wurde. Diese Risiken sind:

- Laborwertveränderungen
- Schwerwiegende und opportunistische Infektionen
- Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) einschließlich tiefe Venenthrombosen [TVT] und Lungenembolien [LE]
- Schwerwiegende, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiac events)
- Teratogenität bei Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit
- Tumorerkrankungen
- Magen-Darm-Perforationen
- Interstitielle Lungenerkrankung

Das Schulungsmaterial für Ärztinnen und Ärzte besteht aus:

- Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztin und Arzt
- Patientenkarte zur sicheren Anwendung
- Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztin und Arzt

Alle Schulungsmaterialien einschließlich der Patientenkarte zur sicheren Anwendung und der Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztin und Arzt sind verfügbar unter:

www.kohlpharma.com/Downloadbereich/

Bitte lesen Sie diesen Leitfaden vollständig durch.

Patientengespräch vor der Behandlung mit Tofacitinib

- **Besprechen Sie die Risiken der Anwendung von Tofacitinib mithilfe der Patientenkarte zur sicheren Anwendung und der Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztin und Arzt oder, in entsprechenden Fällen, deren Betreuer.** Stellen Sie sicher, dass der Patient oder Betreuer die potenziellen Risiken der Behandlung versteht.
- Händigen Sie jedem Patienten, dem Tofacitinib verordnet wird, eine Patientenkarte aus. **Weisen Sie Ihre Patienten an, die Patientenkarte während der Behandlung und noch mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis Tofacitinib bei sich zu tragen**, insbesondere bei Terminen in der Arztpraxis und/ oder in der Notaufnahme.
- Weisen Sie den Patienten oder Betreuer darauf hin, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn eines der in der Patientenkarte beschriebenen Symptome auftritt.
- Um weitere Exemplare der Patientenkarte zur sicheren Anwendung zu bestellen, rufen Sie bitte unter der Nummer: 06867 / 920-0 an oder besuchen Sie die Internetseite:
www.kohlpharma.com/Downloadbereich/

Empfehlungen für Kontrollen vor Beginn und während der Behandlung und daraus resultierende Maßnahmen

Kontrolle/Screening	Zeitpunkt	Maßnahme
Tuberkulose (TB)-Screening nach geltenden Leitlinien	zu Beginn und während der Therapie	aktive TB: keine Behandlung mit Tofacitinib latente TB: vor Behandlung mit Tofacitinib anti-TB Therapie
Hepatitis-Screening gemäß den klinischen Leitlinien	vor Therapiebeginn und ggf. während der Therapie	Wägen Sie die Anwendung bei Patienten mit einem positiven Test auf Hepatitis B oder C sorgfältig ab. Diese Patientengruppe war von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.
Absolute Lymphozytenzahl (ALC)*	zu Beginn der Therapie, danach alle 3 Monate	ALC < 750: keine Einleitung der Therapie ALC < 500 (durch Wiederholungsmessung bestätigt): Behandlungsunterbrechung ALC 500 – 750 (durch Wiederholungsmessung bestätigt): Behandlungsunterbrechung bei Behandlung mit 2× täglich 5 mg (Filmtablette) bzw. 1× täglich 11 mg (Retardtablette); Dosisreduktion auf 2× täglich 5 mg (Filmtablette) bei Behandlung mit 2× täglich 10 mg (Filmtablette) Wiederaufnahme der Therapie bei ALC ≥ 750

Kontrolle/Screening	Zeitpunkt	Maßnahme
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)*	zu Beginn der Therapie, 4–8 Wochen nach Therapiebeginn, danach alle 3 Monate	Erwachsene Patienten: ANC < 1.000: keine Einleitung der Therapie Kinder und Jugendliche: ANC < 1.200: keine Einleitung der Therapie ANC < 500 (durch Wiederholungsmessung bestätigt): Behandlungsunterbrechung ANC 500 – 1.000 (durch Wiederholungsmessung bestätigt): Behandlungsunterbrechung bei Behandlung mit 2× täglich 5 mg (Filmtablette) bzw. 1× täglich 11 mg (Retardtablette); Dosisreduktion auf 2× täglich 5 mg (Filmtablette) bei Behandlung mit 2× täglich 10 mg (Filmtablette) Wiederaufnahme der Therapie bei ANC > 1.000
Hämoglobin (Hb)**	zu Beginn der Therapie, 4–8 Wochen nach Therapiebeginn, danach alle 3 Monate	Erwachsene Patienten: Hb < 9,0: keine Einleitung der Therapie Kinder und Jugendliche: Hb < 10: keine Einleitung der Therapie Hb Abfall um mehr als 2 oder Hb < 8,0: Behandlungsabbruch bis Wert normalisiert ist (durch Wiederholungsmessung bestätigt)
Lipide	8 Wochen nach Therapiebeginn	gemäß klinischer Leitlinien zur Behandlung von Hyperlipidämie
Leberenzyme	zu Beginn und während der Therapie	schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh C): keine Behandlung mit Tofacitinib mittelschwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh B): Dosisreduktion auf 1× täglich 5 mg (Filmtablette) bzw. 1× täglich gewichtsadaptierte äquivalente Dosis (Lösung zum Einnehmen) bei Behandlung mit 2× täglich 5 mg (Filmtablette) bzw. 1× täglich 11 mg (Retardtablette) bzw. 2× täglich gewichtsadaptierter äquivalenter Dosis (Lösung zum Einnehmen); Dosisreduktion auf 2× täglich 5 mg (Filmtablette) bei Behandlung mit 2× täglich 10 mg (Filmtablette) bei Verdacht auf medikamenteninduzierte Leberschädigung: Therapie absetzen
Weitere Details zu Laborkontrollen und Untersuchungen finden Sie in der Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztin und Arzt		

* (Zellen/mm³), ** (g/dl)

Informationen zum Risiko für Infektionen

Schwere und bisweilen tödliche Infektionen wurden bei Patienten berichtet, die Tofacitinib erhielten.

- **Wenden Sie Tofacitinib nicht bei Patienten mit aktiver TB, schweren Infektionen oder opportunistischen Infektionen an.**
- Wägen Sie Risiken und Nutzen vor der Behandlung mit Tofacitinib ab bei Patienten
 - mit wiederkehrenden Infektionen,
 - mit einer schwerwiegenden oder einer opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte,
 - mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen anfällig machen (z.B. Diabetes, chronische Lungenerkrankung in der Vorgeschichte).
- Ziehen Sie eine Behandlung mit Tofacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter nur in Betracht, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt. Bei diesen Patienten besteht generell ein höheres Infektionsrisiko.
- Das Auftreten von Herpes zoster scheint bei bestimmten Patienten erhöht zu sein (insbesondere Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft, Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm³; Patienten mit langjähriger rheumatoider Arthritis (RA), die zuvor mit 2 oder mehr biologischen Disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) behandelt wurden; Patienten mit Colitis ulcerosa (CU), die zweimal täglich 10 mg erhielten).
- Vermeiden Sie die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Biologika und starken Immunsuppressiva aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und damit eines erhöhten Infektionsrisikos.
- Erwägen Sie eine antituberkulöse Therapie auch bei negativem Testergebnis bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann und bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für eine TB-Infektion.
- Halten Sie mit einem in der TB-Behandlung erfahrenen Arzt Rücksprache, um im Einzelfall zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie für einen Patienten geeignet ist.
- **Überwachen Sie engmaschig den Infektionsstatus des Patienten.**
- **Brechen Sie die Behandlung beim Auftreten von schwerwiegenden, opportunistischen Infektionen sowie Sepsis ab, bis die Infektion unter Kontrolle ist.**
- **Führen Sie bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Tofacitinib eine Neuinfektion auftritt, umgehend vollständige diagnostische Tests durch und leiten Sie eine angemessene antimikrobielle Therapie ein.**

Impfstatus und Impfungen

- Bringen Sie den Impfstatus aller Patienten, insbesondere bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) und juveniler Psoriasis Arthritis (jPSA), vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand.
- Vermeiden Sie eine gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen mit Tofacitinib. Berücksichtigen Sie bei der Entscheidung über die gleichzeitige Anwendung die vorbestehende Immunsuppression des jeweiligen Patienten. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen zur Verabreichung von immunmodulierenden Arzneimitteln.
- Ziehen Sie eine prophylaktische Impfung gegen Herpes zoster gemäß den Impfeempfehlungen in Betracht.

Information zur Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Wenden Sie Tofacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter nur an, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome und Mortalität jeglicher Ursache im Zusammenhang mit Tofacitinib bei diesen Patienten.

Informationen zum Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) einschließlich tiefe Venenthrombosen [TVT] und Lungenembolien [LE]

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich LE, einige davon mit tödlichem Verlauf, und TVT wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen.

- Ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko wurde unter Tofacitinib für VTE im Vergleich zu Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren in einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre alt oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, beobachtet.
- Wenden Sie bei Patienten mit anderen VTE-Risikofaktoren als solche für MACE oder Malignome Tofacitinib mit Vorsicht an. VTE-Risikofaktoren, die keine Risikofaktoren für MACE oder Malignome sind, umfassen: frühere VTE, größere chirurgische Eingriffe, Immobilisation, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung.
- Wenden Sie die Erhaltungsdosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit CU und bekannten VTE-Risikofaktoren nicht an, außer es gibt keine geeignete Behandlungsalternative.
- Untersuchen Sie Patienten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen auf Veränderung des VTE-Risikos.
- Ziehen Sie für Patienten mit RA und bekannten Risikofaktoren für VTE einen D-Dimer Test nach etwa 12 Monaten Behandlungsdauer in Betracht. Bestätigen Sie, wenn das Ergebnis des D-Dimer Tests $\geq 2 \times$ upper limit of normal (ULN) ist, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor die Therapie mit Tofacitinib fortgesetzt wird.
- Beenden Sie die Behandlung mit Tofacitinib, wenn Anzeichen und Symptome einer VTE auftreten und untersuchen Sie den Patienten unverzüglich.

Informationen zu schwerwiegenden, unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE, major adverse cardiac events) einschließlich Myokardinfarkt

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen.

- Eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren in einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, beobachtet.
- Wenden Sie bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren Tofacitinib nur an, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

- Wenden Sie die Erhaltungsdosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) nicht an, außer es gibt keine geeignete Behandlungsalternative.

Informationen zum Risiko für Tumorerkrankungen

Es besteht die Möglichkeit, dass Tofacitinib die Körperabwehr gegen Tumore beeinträchtigt.

- Ein erhöhtes Risiko für Malignome, insbesondere für nicht melanozytären Hautkrebs, Lungenkrebs und Lymphome, wurde in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, beobachtet.
- Andere Malignome die bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, auftraten sind Brustkrebs, Melanome, Prostata- und Pankreaskarzinom.
- Bei allen Patienten, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.
- Wenden Sie bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, Patienten, die aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes nicht melanozytäres Hautkrebs) nur an, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt.
- Wenden Sie die Erhaltungsdosis von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit CU und bekannten Risikofaktoren für Malignome nicht an, außer es gibt keine geeignete Behandlungsalternative.

Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Tofacitinib ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

- Weisen Sie Patientinnen im gebärfähigen Alter an, während der Behandlung mit Tofacitinib und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Informationen zum Risiko für Magen-Darm-Perforationen

In klinischen Studien wurden Fälle von Magen-Darm-Perforationen berichtet, obwohl die Rolle der Januskinase (JAK)-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist.

- Wenden Sie Tofacitinib bei Patienten mit potenziell erhöhtem Risiko von Magen-Darm-Perforationen (z. B. bei Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und/oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel anwenden) mit Vorsicht an.
- Untersuchen Sie die Patienten bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdominaler Komplikationen unverzüglich.

Informationen zum Risiko für Interstitielle Lungenerkrankung

In klinischen Studien zur RA und Anwendungsbeobachtungen nach Zulassung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist.

Asiatische RA-Patienten unterliegen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.

Fortlaufende Risikobewertung

RA

Um die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib bei der Behandlung der RA weiterhin bestimmen zu können, hat Pfizer sich verpflichtet, zusätzliche langfristige Sicherheitsdaten aus der klinischen Praxis in Registerbeobachtungsstudien, unter Einbezug 4 etablierter europäischer RA-Register, zu untersuchen.

Diese Register sind: *British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)* im Vereinigten Königreich, *Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie (RABBIT)* in Deutschland, *AntiRheumatic Therapy in Sweden (ARTIS)* in Schweden und *BIOBADASER* in Spanien.

Ärzte aus diesen Ländern können mehr über diese Register erfahren, indem sie sich mit den Meldestellen unter folgenden Kontaktadressen in Verbindung setzen:

- **BSRBR**
<http://www.bsrbr.org/>
- **RABBIT**
<https://biologika-register.de>
- **ARTIS**
<https://srq.nu/en/artis-health-professional>
- **BIOBADASER**
<https://biobadaser.ser.es/default.aspx>

CU

Um das Sicherheitsprofil von Tofacitinib innerhalb des Umfelds der klinischen Praxis bei Patienten mit CU weiter zu verstehen und zu charakterisieren, hat Pfizer sich verpflichtet, an einer prospektiven, nicht-interventionellen aktiven Überwachungsstudie teilzunehmen, für die CU-Register genutzt werden, inklusive eines in Schweden (*Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease [SWIBREG]*) und ein Europaweites (*United Registries for Clinical Assessment and Research [UR-CARE]*).

Die Studie wird eine Subanalyse des Tofacitinib Sicherheitsprofils bei Patienten, die zweimal täglich mit 10 mg Tofacitinib in der Erhaltungstherapie behandelt wurden, beinhalten.

Ärzte aus diesen Ländern können mehr über diese Register erfahren, indem sie sich mit den Meldestellen unter folgenden Kontaktadresse in Verbindung setzen:

- **SWIBREG**
<http://www.swibreg.se/>
- **UR-CARE**
<https://www.ecco-ibd.eu/science/ur-care.html>

pJIA

Um das Sicherheitsprofil von Tofacitinib innerhalb des Umfelds der klinischen Praxis bei Patienten mit pJIA weiter zu verstehen und zu charakterisieren, hat Pfizer sich verpflichtet, die Risiken im Rahmen von 4 etablierten europäischen Registern zu untersuchen.

Diese Register sind: *BiKeR (German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry)* und *JuMBO (Juvenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation)* in Deutschland, *Nationwide Swedish Healthcare Registers* in Schweden und *The UK JIA Biologics Register* im Vereinigten Königreich.

Ärzte aus diesen Ländern können mehr über diese Register erfahren, indem sie sich mit den Meldestellen unter folgenden Kontaktadresse in Verbindung setzen:

- **BiKeR**
www.biker-register.de
- **UK JIA Biologics Register**
<https://sites.manchester.ac.uk/bcrdbspar/>

Weitere Informationen:

Es ist wichtig, dass Sie als medizinische Fachkraft jeglichen Verdacht auf unerwünschte Nebenwirkungen melden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem [BfArM] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen. Sie können auch Pfizer direkt kontaktieren unter 030 / 55 00 55-01.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation / Gebrauchsinformation von Xeljanz