



Berlin, 22.05.2019

XELJANZ ▼ (Tofacitinib): Einschränkung der Anwendung von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Lungenembolien

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie Pfizer über Folgendes informieren:

Nach Bekanntwerden der Ergebnisse aus einer laufenden klinischen Prüfung, A3921133, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Lungenembolien unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib zeigten, überprüft die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den Nutzen und die Risiken von Xeljanz (Tofacitinib) in allen zugelassenen Indikationen.

Bis zum Abschluss der Bewertung wurden folgende Maßnahmen vereinbart:

Zusammenfassung

- **Die Anwendung von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen eine oder mehrere der folgenden Gegebenheiten zutreffen:**
 - **Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie**
 - **Herzinsuffizienz**
 - **früheres Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, entweder als tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie**
 - **Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung**
 - **Krebserkrankung**
 - **Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen**

www.pfizer.de

Geschäftsführer: Dr. Andreas Ludäscher, Peter Albiez, Martin Fensch, Carel Janssen, Kathrin Klär-Artl, Dr. Peter-Andreas Löschmann, Patric Schulz – Berlin, Amtsgericht Charlottenburg HRB: 163302 B

Bankverbindung: CITIBANK FRANKFURT (IBAN DE08502109000216963016; BIC CITIDEFF)

- **Weitere Risikofaktoren, die bei der Bewertung des Patientenrisikos für Lungenembolien in Betracht gezogen werden sollten, sind Lebensalter, Adipositas, Nikotinkonsum und Immobilisation.**
- **Patienten, die bereits zweimal täglich mit 10 mg Tofacitinib behandelt werden und ein erhöhtes Risiko für Lungenembolien aufweisen, sollen auf eine alternative Therapie umgestellt werden.**
- **Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome einer Lungenembolie überwacht und angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, falls sie solche Symptome bei sich feststellen.**

Hintergrund zu diesen Sicherheitsbedenken

Tofacitinib ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (RA) oder aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) indiziert, wobei die empfohlene Dosis 5 mg zweimal täglich beträgt. Tofacitinib ist auch zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (UC) zugelassen und zwar in einer empfohlenen Dosis von 10 mg zweimal täglich in den ersten 8 Wochen und anschließend 5 mg zweimal täglich als Erhaltungstherapie. Bei einigen Patienten kann die Fortsetzung der Behandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in Betracht gezogen werden. Umfassende Informationen zur Dosierung finden Sie im Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Die Studie A3921133 ist eine offene (nicht-verblindete) klinische Prüfung zur Untersuchung der Sicherheit von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zu einem Tumornekrosefaktor-Inhibitor (TNFi) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Studie wurde von regulatorischen Zulassungsbehörden angefordert und konzipiert, um das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen unter Tofacitinib bei Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter zu untersuchen, die mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen, wie etwa gegenwärtiger Nikotinkonsum, Bluthochdruck, hohe Cholesterinwerte, Diabetes mellitus, Herzinfarkt in der Vorgeschichte, Familienanamnese mit koronarer Herzkrankheit, extraartikuläre Manifestationen von RA. Krebserkrankungen sind ebenfalls ein primärer Endpunkt. Alle Patienten hatten eine stabile Dosis von Methotrexat als Hintergrundtherapie bei Aufnahme in die Studie.

Auf Grundlage einer vorläufigen Überprüfung der Daten aus Studie A3921133 wurde eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten einer Lungenembolie in dem Therapiearm mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zum Therapiearm mit aktiver TNFi-Kontrolle berichtet. Die Gesamtinzidenz pro Patientenjahr war im Therapiearm mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich um mehr als das Sechsfache höher als im Kontrollarm mit TNFi und etwa um das Dreifache höher als die in anderen Studien im Tofacitinib-Programm beobachtete Inzidenz. Zusätzlich war auch die Gesamtsterblichkeit im Therapiearm mit 10 mg zweimal täglich höher als in den Vergleichsgruppen mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und mit TNFi.

Die vorläufigen Ergebnisse der Studie zeigten für den Therapiearm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib 19 Fälle einer Lungenembolie in 3.884 Patientenjahren verglichen mit 3 Fällen in 3.982

Patientenjahre im Kontrollarm mit TNFi. Zusätzlich traten 45 Todesfälle jedweder Ursache in 3.884 Patientenjahren im Therapiearm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib auf im Vergleich zu 25 Todesfällen in 3.982 Patientenjahren im Kontrollarm mit TNFi.

Wie vom externen Datensicherheitsüberwachungsausschuss (DSMB) empfohlen und von den Zulassungsbehörden genehmigt, hat der Zulassungsinhaber die Studie A3921133 so modifiziert, dass bei Patienten, die Tofacitinib 10 mg zweimal täglich erhielten, die Dosis für die restliche Dauer der Studie auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurde.

Die weitere Bewertung der Daten aus der Studie A3921133 und deren mögliche Auswirkung auf die Produktinformation für alle zugelassenen Anwendungsgebiete von Tofacitinib wird derzeit in dem formalen EMA-Verfahren vorgenommen.

Verschreibende Ärzte werden daran erinnert, bei einer Verschreibung von Tofacitinib zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis die zugelassene Dosis von 5 mg zweimal täglich einzuhalten. Patienten, die Tofacitinib erhalten, sollten ungeachtet des jeweiligen Anwendungsgebiets auf Zeichen und Symptome einer Lungenembolie überwacht und angewiesen werden, sofort einen Arzt zu konsultieren, falls sie solche Symptome bei sich feststellen.

Meldung von Nebenwirkungen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Ansprechpartner im Unternehmen

Unternehmen	Bezeichnung der Arzneimittel	E-Mail	Fax
Pfizer Pharma GmbH	XELJANZ® 5 mg Filmtabletten XELJANZ® 10 mg Filmtabletten	eumedinfo@pfizer.com	030 55 00 54-10000

Bitte beachten Sie die Fachinformation für Xeljanz für weitere Informationen unter https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/016033_freigabe.pdf

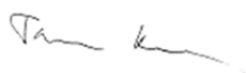
Angehörige der Gesundheitsberufe werden daran erinnert weiterhin alle vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen in Zusammenhang mit Xeljanz an die Firma Pfizer zu melden. Alternativ können Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über das nationale Spontanmeldesystem melden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

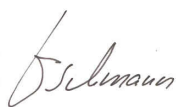
Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim- www.schwarzeck.de

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Mit freundlichen Grüßen



Tamas Koncz, MD, MSc, PhD
Chief Medical Officer, Inflammation and Immunology
Pfizer Inc.



PD Dr. med. Peter-Andreas Löschmann
Senior Medical Director, Pfizer Pharma GmbH
Medical Lead Internal Medicine
Geschäftsführer



Dr. Dana Keller
Country Safety Lead / Stufenplanbeauftragte
Pfizer Pharma