



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31. Januar 2020
EMA/92517/2020

EMA bestätigt, dass Xeljanz bei Patienten mit hohem Risiko für Blutgerinnsel mit Vorsicht anzuwenden ist

Am 14. November gelangte die EMA zu dem Schluss, dass Xeljanz (Tofacitinib) das Risiko für Blutgerinnsel in der Lunge und in den tiefen Venen bei Patienten, die bereits ein hohes Risiko aufweisen, erhöhen könnte.

Daher empfahl die Agentur, Xeljanz bei allen Patienten mit hohem Risiko für Blutgerinnsel mit Vorsicht anzuwenden. Des Weiteren sollten die Erhaltungsdosen von zweimal täglich 10 mg bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein hohes Risiko für Blutgerinnsel aufweisen, nicht angewendet werden, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlung. Darüber hinaus empfahl die EMA, Patienten über einem Alter von 65 Jahren aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos nur dann mit Xeljanz zu behandeln, wenn es keine geeignete alternative Behandlung gibt.

Diese Empfehlungen wurden infolge der von der Agentur durchgeführten Prüfung einer Studie (Studie A3921133), die zu diesem Zeitpunkt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen durchgeführt wurde, sowie unter Heranziehung von Daten aus früheren Studien und Beratung durch Experten in diesem Bereich ausgesprochen. Das Kollektiv aller Daten zeigte, dass das Risiko für Blutgerinnsel in den tiefen Venen und der Lunge bei Patienten, die Xeljanz einnahmen (insbesondere die 10-mg-Dosis zweimal täglich), sowie bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum hinweg behandelt wurden, erhöht war. Die Ergebnisse zeigten außerdem ein zusätzlich erhöhtes Risiko schwerwiegender und tödlicher Infektionen bei Patienten über einem Alter von 65 Jahren.

Die Empfehlungen, die der [Sicherheitsausschuss der EMA \(PRAC\)](#) ausgesprochen hat, wurden vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur befürwortet. Sie ersetzen die vorübergehenden Maßnahmen, die zu Beginn der Überprüfung im Mai 2019 eingeführt wurden. Eine Entscheidung der Europäischen Kommission zur Genehmigung dieser Änderungen erging am 31. Januar 2020.

Informationen für Patienten

- Xeljanz könnte das Risiko für Blutgerinnsel bei Patienten, die bereits ein hohes Risiko aufweisen, erhöhen.
- Wenn Sie derzeit mit Xeljanz behandelt werden, wird Ihr Arzt Ihr Risiko für Blutgerinnsel überprüfen und Ihre Behandlung bei Bedarf ändern.

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



- Möglicherweise weisen Sie ein hohes Risiko für Blutgerinnsel in der Lunge und in den tiefen Venen auf, wenn Sie in der Vergangenheit einen Herzinfarkt hatten oder an Herzinsuffizienz, Krebs oder einer erblichen Blutgerinnungsstörung leiden bzw. in der Vergangenheit Blutgerinnsel hatten.
- Möglicherweise besteht bei Ihnen außerdem ein Risiko, wenn Sie kombinierte hormonelle Verhütungsmittel einnehmen oder eine Hormonersatztherapie erhalten oder einem größeren operativen Eingriff unterzogen werden sollen bzw. vor Kurzem unterzogen wurden oder wenn Sie in Ihrer Bewegungsfähigkeit eingeschränkt (immobilisiert) sind.
- Um das Risiko zu bewerten, wird Ihr Arzt außerdem Ihr Alter, die Frage, ob Sie fettleibig sind (wenn Ihr Body-Mass-Index mehr als 30 beträgt), ob Sie Diabetes haben, ob Sie Bluthochdruck haben oder ob Sie rauchen berücksichtigen.
- Wenn Sie ein hohes Risiko aufweisen oder älter als 65 Jahre sind, kann Ihr Arzt Ihre Behandlung umstellen, wenn es für Sie eine alternative Behandlung gibt.
- Wenn Sie derzeit mit Xeljanz behandelt werden, sollten Sie ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt weder die Dosis ändern noch die Einnahme des Arzneimittels abbrechen.
- Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Obhut, wenn bei Ihnen plötzlich Kurzatmigkeit oder Atemnot, Brustschmerzen oder Schmerzen im oberen Rücken, ein Anschwellen des Beins oder Arms, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im Bein oder Rötung bzw. Verfärbung im Bein oder Arm auftreten. Dabei kann es sich um Symptome eines Blutgerinnsels in Ihrer Lunge oder Ihren Venen handeln.
- Wenn Sie Bedenken hinsichtlich Ihres Arzneimittels haben, sollten Sie diese mit einem Angehörigen der Gesundheitsberufe besprechen.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

- Im Rahmen einer Überprüfung der EMA wurde ein dosisabhängig erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden venösen Thromboembolie (VTE), einschließlich Lungenembolie (LE) (einige dieser Fälle verliefen tödlich) und einer tiefen Venenthrombose bei mit Tofacitinib behandelten Patienten festgestellt.
- Bei der Überprüfung wurden Daten aus der Studie A3921133 berücksichtigt, einer offenen klinischen Prüfung, die zu diesem Zeitpunkt noch lief und die Sicherheit von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich im Vergleich zu einem Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Inhibitor bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersuchte. Die an der Studie teilnehmenden Patienten waren mindestens 50 Jahre alt und wiesen mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Nachdem die Zwischenergebnisse verfügbar wurden, wurde die Behandlung mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich abgebrochen, und die Patienten wurden aufgrund eines Signals für LE und Gesamtmortalität auf 5 mg zweimal täglich umgestellt. Bei der Überprüfung wurden außerdem zusätzliche Daten aus früheren Studien herangezogen.
- Bei der Überprüfung von Studie A3921133 wurde gezeigt, dass Tofacitinib 5 mg zweimal täglich im Vergleich zur Behandlung mit einem TNF-Inhibitor das Risiko einer LE etwa um das 3-Fache erhöhte, während Tofacitinib 10 mg zweimal täglich das Risiko etwa um das 6-Fache erhöhte.
- Insgesamt gab es im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich bei 3 123 Patientenjahren 17 Fälle von LE und im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich bei 3 317 Patientenjahren 9 Fälle von LE; demgegenüber standen bei Anwendung eines TNF-Inhibitors 3 Fälle bei 3 319 Patientenjahren. Darüber hinaus gab es im Arm mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich bei 3 140 Patientenjahren 28 Todesfälle jeglicher

Ursache und im Arm mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich bei 3 324 Patientenjahren 19 Todesfälle jeglicher Ursache; demgegenüber standen 9 Todesfälle bei 3 323 Patientenjahren im TNF-Inhibitor-Arm.

- Aufgrund dessen ist Tofacitinib bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE, unabhängig von Indikation und Dosierung, mit Vorsicht anzuwenden. Dies umfasst auch Patienten, die in der Vergangenheit einen Herzinfarkt hatten oder an Herzinsuffizienz, Krebs oder erblichen Blutgerinnungsstörungen leiden bzw. in der Vergangenheit Blutgerinnsel hatten, sowie Patienten, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva einnehmen oder eine Hormonersatztherapie erhalten, sich einem größeren operativen Eingriff unterziehen oder immobilisiert sind.
- Andere zu berücksichtigende Risikofaktoren bei der Verschreibung von Tofacitinib sind unter anderem Alter, Diabetes, Adipositas (BMI > 30), Rauchgewohnheiten und Hypertonie.
- Die Anwendung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die bekannte VTE-Risikofaktoren aufweisen, wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine geeignete alternative Behandlung verfügbar.
- Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasisarthritis sollte die empfohlene Dosis von 5 mg zweimal täglich nicht überschritten werden.
- Patienten sind über die Anzeichen und Symptome einer VTE zu informieren, bevor sie Tofacitinib erhalten, und sie sind anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen diese Symptome während der Behandlung auftreten.
- Die verfügbaren Daten zeigten außerdem, dass das Risiko schwerwiegender Infektionen und tödlicher Infektionen bei älteren Patienten über einem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten zusätzlich erhöht war. Daher sollte die Anwendung von Tofacitinib bei diesen Patienten nur in Erwägung gezogen werden, wenn keine geeignete alternative Behandlung verfügbar ist.
- Es wurde ein Schreiben an alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die das Arzneimittel voraussichtlich verschreiben werden, gesendet, um sie von den aktualisierten Behandlungsempfehlungen in Kenntnis zu setzen. Der Ärzteleitfaden und der Patientenpass werden mit Ratschlägen zur Minimierung des Risikos für Blutgerinnsel aktualisiert.

Weitere Informationen über die Arzneimittel

Xeljanz (Tofacitinib) wurde in der EU erstmals am 22. März 2017 zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (einer Erkrankung, die eine Entzündung der Gelenke verursacht) zugelassen. Im Jahr 2018 wurde seine Anwendung auf die Behandlung von Erwachsenen mit Psoriasisarthritis (rote, schuppige Flecken auf der Haut mit Entzündung der Gelenke) und schwerer Colitis ulcerosa (einer Erkrankung, die Entzündungen und Geschwüre in der Darmschleimhaut hervorruft) ausgeweitet. Der Wirkstoff in Xeljanz, Tofacitinib, wirkt, indem er die Wirkung von Enzymen, den sogenannten Januskinasen, hemmt. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle beim Prozess der Entzündung, der bei rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und Colitis ulcerosa stattfindet. Durch das Blockieren der Wirkung der Enzyme hilft Tofacitinib dabei, Entzündungen und andere Symptome dieser Krankheiten zu lindern.

Weitere Informationen über das Arzneimittel finden Sie auf den [Internetseiten der EMA](#)

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Xeljanz wurde am 15. Mai 2019 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß [Artikel 20 der Verordnung \(EG\) Nr. 726/2004](#) eingeleitet.

Die Überprüfung der Daten erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden anschließend an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; der CHMP verabschiedete das Gutachten der Agentur. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 31. Januar 2020 eine abschließende, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindliche [Entscheidung](#) erließ.