

Therapie mit Tofacitinib

(Diese praxisorientierte Information für den behandelnden Arzt ersetzt nicht die Fachinformation)

Für Ihren Patienten wird folgendes Medikament empfohlen: _____

Die Behandlung erfolgt als kontinuierliche Langzeittherapie. Tofacitinib wird entweder als 5 mg Tablette oder als 11 mg Retardtablette verabreicht.

Empfohlene Dosis: __ mg __ mal täglich.

Die Regeldosis von 2 x 5 mg oder 1 x 11 mg täglich sollte nicht überschritten werden. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden. Der kombinierte Einsatz von Tofacitinib mit Methotrexat ist möglich und zugelassen.

Wirkungseintritt: Bereits nach ca. einer Woche ist mit einem Wirkungseintritt zu rechnen. Wenn nach 12 Wochen keine Besserung festzustellen ist, sollte eine Fortsetzung der Behandlung durch den Rheumatologen kritisch überprüft werden.

Untersuchungsprogramm vor Therapiebeginn (in der Regel beim Rheumatologen):

- Allgemeinstatus zum Ausschluss einer aktiven Infektion.
- Gründliche Anamnese bezüglich evtl. venöser Thrombembolien und ihrer Risikofaktoren.
- Überprüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus.
- Hepatitis-B-Screening.
- Untersuchung auf aktive oder latente Tuberkulose: Röntgenaufnahme des Thorax (nicht älter als 3 Monate) und geeignete Screeningtests (vorzugsweise IGRA). Bei Hinweisen auf latente Tbc: Prophylaxe möglichst schon 4 Wochen vor Therapiebeginn entweder mit Isoniazid über insgesamt 9 Monate oder mit Rifampicin über insgesamt 4 Monate bei strenger Indikationsstellung und unter regelmäßigen Kontrollen.
- Laborbestimmungen: BSG, CRP, großes Blutbild, GOT, GPT und Kreatinin. Lipidstatus (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride).

Hinweis: Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 750/ μ l, einer absoluten Neutrophilenzahl unter 1000/ μ l oder einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte eine Therapie mit Tofacitinib nicht begonnen bzw. vorübergehend pausiert werden. Tofacitinib sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien nicht angewendet werden.

Untersuchungsprogramm während der Therapie:

Klinische Untersuchung:

- Infektionszeichen, insbesondere obere Atemwege (Husten) sowie Herpes zoster, Fieber, Durchfälle, unklarer Gewichtsverlust.

Laborbestimmungen:

- Sicherheits- und Aktivitätsparameter (BSG und/oder CRP, großes Blutbild, GOT, GPT) in den ersten 3 Monaten ca. alle vier Wochen, bei stabil normalen Werten anschließend alle 8-12 Wochen, Lipidwerte 4-8 Wochen nach Therapiebeginn, anschließend alle sechs Monate.
- Auf evtl. zusätzlich erforderliche Kontrollen aufgrund der Begleitmedikation ist zu achten.

Laut EBM ist die Bestimmung der Sicherheitslaborparameter zur Überwachung einer immunsuppressiven oder immunmodulierenden Behandlung mit Ausnahme von Differenzialblutbild und CRP von der Begrenzung des Punktzahlvolumens der allgemeinen Laboruntersuchungen (Laborbudget) ausgenommen, wenn auf dem Abrechnungsschein des Patienten die Ziffer 32023 angegeben wird.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, Schwangerschaft, aktive schwere Infektionen, schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). Blutbildveränderungen s.o. Bei folgenden Gegebenheiten sollte Tofacitinib nur erwogen werden, wenn Behandlungsalternativen fehlen: Patienten über 65 Jahre, Raucher, schwere kardiale Erkrankungen (auch anamnestisch, z.B. Herzinfarkt), aktuelles oder früheres Malignom.

Impfungen:

Lebendimpfstoffe sollten unter Therapie mit Tofacitinib nicht verabreicht werden, alle anderen von der STIKO empfohlenen Impfungen können und sollten erfolgen. Insbesondere ist bei allen Patienten über 18 Jahre eine Impfung mit dem Totimpfstoff gegen Varicella-Zoster-Virus indiziert (auch wenn dies aufgrund noch gültiger STIKO-Empfehlung bisher erst ab dem 50. Lebensjahr durch die Krankenkassen erstattet wird).

Unerwünschte Ereignisse:

| | sehr häufig ($\geq 1:10$) | Häufig ($> 1:100 < 1:10$) | Gelegentlich ($> 1:1000 < 1:100$) |
|------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Infektionen | Nasopharyngitis | Pneumonie, Influenza, Herpes zoster, Harnwegsinfekte, Sinusitis, Bronchitis, Pharyngitis | Sepsis, Tuberkulose, Pneumokokken- und andere Pneumonien, Divertikulitis, Pyelonephritis, Cellulitis, septische Arthritis, Herpes simplex- und andere Virusinfektionen |
| Blutbild | | Leukopenie, Anämie | Lymphopenie, Neutropenie |
| Stoffwechsel | | Hyperlipidämie | |
| Gastrointestinaltrakt | | Übelkeit | |
| Gefäßerkrankungen | Hypertonie | Venöse thrombembolische Ereignisse | |
| Leber | | Erhöhte Leberenzyme | |
| Haut | | Hautausschlag | Erytheme, Pruritus |
| Sonstiges | | Insomnie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Gewichtszunahme, CK-Erhöhung | Nicht-melanozytärer Hautkrebs, Parästhesien |

Indikation zur Unterbrechung der Therapie:

Bei schwerer Infektion sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis diese unter Kontrolle ist. Bei einer absoluten Lymphozytenzahl unter $750/\mu\text{l}$, einer absoluten Neutrophilenzahl unter $1000/\mu\text{l}$ oder einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte eine Therapie mit Tofacitinib pausiert und erst wieder begonnen werden, wenn sich diese Werte normalisiert haben. Es liegen keine ausreichenden Daten bezüglich des Infektions- und Wundheilungsrisikos bei chirurgischen Eingriffen unter Tofacitinib vor, daher wird vor größeren Eingriffen eine mehrtägige Pause empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten:

Von der Kombination von Tofacitinib mit biologischen DMARDs sowie starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclosporin und Tacrolimus wird abgeraten. Tofacitinib wird hauptsächlich durch hepatisch durch CYP3A4 metabolisiert, was zu Wirkspiegelanstieg durch starke CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Clarithromycin) und Wirkspiegelsenkung durch starke Induktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin) führen kann.

Kontrazeption/Schwangerschaft und Stillzeit:

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und Teratogenität von Tofacitinib gezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Tofacitinib und für vier Wochen nach Beendigung der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da Tofacitinib in die Muttermilch übergeht, sollte es in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Hinweise (z. B. zu Besonderheiten in Ihrem KV-Bereich):