

AMGEVITA[®] ▼
(Adalimumab)



Sicherheitsmonographie

Diese Informationsbroschüre ist verpflichtender Teil der Zulassung von AMGEVITA (Adalimumab) und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von AMGEVITA (Adalimumab) zu erhöhen. Mit dieser Informationsbroschüre soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die AMGEVITA (Adalimumab) verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

▼ 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe letzte Seite dieser Broschüre.

Inhalt

Abschnitt 1: Einleitung	3
Abschnitt 2: Schwerwiegende Infektionen	3
Abschnitt 3: Maligne Erkrankungen	7
Abschnitt 4: Dekompensierte Herzinsuffizienz	9
Abschnitt 5: Demyelinisierende Erkrankungen	9
Abschnitt 6: Sicherheit bei allen Anwendungsgebieten: Klinische Fragen	10
Abschnitt 7: Verzeichnis der Akronyme	10
Abschnitt 8: Literatur	11

Abschnitt 1: Einleitung

AMGEVITA (Adalimumab) ist ein biosimilares Arzneimittel von Humira® (Adalimumab), einen gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) gerichteten monoklonalen Antikörper (mAk). Der Wirkstoff von AMGEVITA besitzt eine primäre Aminosäuresequenz, die mit derjenigen von Adalimumab identisch ist.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Immunglobulin (IgG1)-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an TNF- α bindet, das in vielen von Autoimmunerkrankungen betroffenen Geweben Entzündungsreaktionen steuert.

AMGEVITA und Humira weisen ein vergleichbares Nutzen- und Sicherheitsprofil auf.

Diese Sicherheitsmonographie soll Ärzten Informationen zu den wichtigsten Sicherheitsrisiken von AMGEVITA (Adalimumab), darunter schwerwiegende Infektionen (Abschnitt 2), maligne Erkrankungen (Abschnitt 3), dekompensierte Herzinsuffizienz (Abschnitt 4) und demyelinisierende Erkrankungen (Abschnitt 5), vermitteln. Jeder Abschnitt enthält Empfehlungen zur Behandlung oder zur Reduzierung des Schweregrads von Ereignissen sowie Antworten zu möglicherweise aufkommenden, spezifischen klinischen Fragestellungen.

Abschnitt 2: Schwerwiegende Infektionen

Mit TNF-Inhibitoren, darunter AMGEVITA, behandelte Patienten sind anfälliger für schwerwiegende Infektionen, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen können. Opportunistische Infektionen können auf Bakterien, Mykobakterien, invasive Pilze, Viren, Parasiten oder andere Erreger zurückzuführen sein. Im Zusammenhang mit TNF-Inhibitoren wurde über Aspergillose, Blastomykose, Candidose, Kokzidioidomykose, Histoplasmose, Legionellose, Listeriose, Pneumocystis-Infektion und Tuberkulose (Tbc) berichtet.¹

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion, darunter lokal begrenzte Infektionen oder allgemeine Infektionen wie Erkältung oder Grippe, sollte die Behandlung mit Adalimumab nicht eingeleitet werden.¹

Minimierung der Risiken für eine schwerwiegende Infektion

Wägen Sie Risiko und Nutzen einer AMGEVITA-Behandlung bei Patienten ab:¹

- bei denen eine chronische oder rezidivierende Infektion vorliegt;
- die gegenüber Tbc exponiert waren;
- bei denen opportunistische Infektionen in der Vorgeschichte aufgetreten sind;
- die in Regionen mit endemischer Tbc oder endemischer Mykose gewohnt haben oder dorthin gereist sind;
- bei denen Grunderkrankungen vorliegen, die sie für Infektionen anfällig machen können, darunter die Anwendung immunsuppressiver Begleitmedikation.

Mit Adalimumab behandelte Patienten dürfen geimpft werden, allerdings nicht mit Lebendimpfstoffen.¹

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen Biologika wie Anakinra und Abatacept wird wegen eines höheren Infektionsrisikos nicht empfohlen.¹

Die Patienten müssen während und nach der Behandlung mit Adalimumab engmaschig auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. Bei Patienten, bei denen neue Infektionen auftreten, müssen eine sofortige und vollständige diagnostische Beurteilung und eine antimikrobielle Therapie erfolgen.¹

Die Diagnose einer invasiven Pilzinfektion und die Anwendung einer empirischen antimykotischen Therapie sollten erwogen werden, wenn bei Patienten eine schwerwiegende systemische Erkrankung auftritt und sie in Regionen mit endemischen Mykosen wohnen oder dorthin reisen. Zur Unterstützung der Behandlung dieser Patienten wird empfohlen, einen in der Diagnose und Behandlung invasiver Pilzinfektionen erfahrenen Arzt zu konsultieren.¹

Adalimumab ist abzusetzen, wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion oder Sepsis auftritt.¹

Schwerwiegende Infektionen: Klinische Fragen

1. Wie hoch ist das Risiko für das Auftreten einer schwerwiegenden Infektion während der Behandlung mit einem TNF-Inhibitor?

Mehrere Faktoren könnten bei mit TNF-Inhibitoren, darunter AMGEVITA, behandelten Patienten das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Infektionen erhöhen.

- Viele Patienten könnten gleichzeitig Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Kortikosteroide anwenden, die mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen in Zusammenhang gebracht wurden.^{2,3}
- In klinischen Studien mit Adalimumab war das Risiko für schwerwiegende Infektionen bei Patienten über 65 Jahren höher als bei jüngeren Patienten.^{4,5}
- Mit TNF-Inhibitoren behandelte Erkrankungen können mit einem höheren Risiko für das Auftreten schwerwiegender Infektionen assoziiert sein.³

2. Steigt das Risiko für das Auftreten einer schwerwiegenden Infektion während der Behandlung im Lauf der Zeit?

Das Risiko für schwerwiegende Infektionen hat sich bei den verschiedenen Patientenpopulationen, die mit Adalimumab behandelt wurden, im Lauf der Zeit nicht verändert.² Einige Studien lassen jedoch darauf schließen, dass das Risiko für eine schwerwiegende Infektion kurz nach Beginn der Anti-TNF-Therapie höher ist als in späteren Behandlungsstadien. Das Risiko für schwerwiegende Infektionen war in den ersten 6 Monaten der Anti-TNF-Therapie am höchsten.⁵ Diese Ergebnisse entsprachen einer kürzlich durchgeführten Auswertung der Sicherheit von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die 5 Jahre oder länger mit Adalimumab behandelt wurden.⁶

3. Wie sollten Patienten behandelt werden, bei denen während der AMGEVITA-Therapie eine schwerwiegende Infektion auftritt?

Setzen Sie Adalimumab ab, wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion oder Sepsis auftritt. Tritt bei einem Patienten während der Behandlung eine Infektion neu auf, muss er engmaschig überwacht und eine antimikrobielle Therapie eingeleitet werden.¹

Stellt sich ein Patient mit einer schwerwiegenden systemischen Erkrankung vor und reist oder wohnt er in einer Region mit endemischen Mykosen, sollte eine invasive Pilzinfektion in Betracht gezogen werden. Eine umfassende Untersuchung auf eine invasive Pilzinfektion und eine entsprechende empirische antimykotische Therapie sollten erwogen werden.¹

4. Sollte AMGEVITA vor einer Operation abgesetzt werden?

Es gibt weder eine Empfehlung für ein Absetzen von Adalimumab vor einem chirurgischen Wahleingriff noch für einen idealen Zeitpunkt für eine Unterbrechung der Therapie.

Zur Anwendung einer TNF-Inhibitor-Therapie, darunter AMGEVITA, während des perioperativen Zeitraums stehen die folgenden Leitlinien zur Verfügung:

- *American College of Rheumatology*: Bei RA-Patienten sollten Biologika jeweils mindestens 1 Woche lang vor und nach einer Operation nicht angewendet werden. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des jeweiligen Biologikums und die Art des operativen Eingriffs sind in diese Entscheidung einzubeziehen.⁷
- *European Crohn's and Colitis Organisation*: Zu Patienten mit Morbus Crohn (CD) heißt es: „Es gibt unter den Fachleuten

keinen Konsens zum optimalen Abstand zwischen einer TNF-Inhibitor-Therapie und einer Bauchoperation. Die Experten empfehlen zu gleichen Teilen einen Monat oder einen längeren Zeitraum oder sind der Meinung, dass dies keine Rolle spielt.“⁸

- *British Society for Rheumatology*: Bei RA-Patienten, die eine Anti-TNF-Therapie erhalten, sollte der potenzielle Nutzen eines Absetzens der Behandlung gegen die Risiken eines perioperativen Schubs der RA-Aktivität abgewogen werden. Soll eine Anti-TNF-Therapie vor dem operativen Eingriff abgesetzt werden, sollte dafür das 3- bis 5-Fache der Halbwertszeit des jeweiligen Arzneimittels für den Zeitraum vor dem Eingriff in Betracht gezogen werden. Die Anti-TNF-Therapie sollte erst wiederaufgenommen werden, wenn eine gute Wundheilung und keine Anzeichen für eine Infektion vorliegen.⁹

5. Liegen Daten zur Inzidenz von Infektionen an der Operationsstelle bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten vor?

Obwohl es immer mehr Studien zu Infektionen an der Operationsstelle und zu den Wirkungen einer Anti-TNF-Therapie gibt, haben sie jedoch häufig nur einen geringen Umfang und sind retrospektiv. Zu RA-Patienten liegen widersprüchliche Daten vor. Sie zeigen keine Unterschiede zwischen den Infektionsraten bei Patienten, die sich nach Absetzen der TNF-Inhibitoren oder ohne die TNF-Inhibitoren abzusetzen einer Operation unterziehen.¹⁰

Folglich kann hier keine spezifische Orientierungshilfe zu postoperativen Infektionsraten bei Patienten gegeben werden, die eine Anti-TNF-Therapie, darunter auch AMGEVITA, erhalten.

Tuberkulose

Bei Patienten, die Adalimumab erhielten, wurden Fälle einer Reaktivierung der Tbc und des Neuauftretens einer Tbc-Infektion gemeldet. Dazu gehören Patienten, die bereits früher wegen einer latenten oder aktiven Tbc behandelt worden waren, und Fälle pulmonaler und extrapulmonaler (d. h. disseminierter) Tbc.^{1,4}

Empfehlungen für Maßnahmen zur Minimierung des Tbc-Risikos vor und während der TNF-Inhibitor-Therapie

- Alle Patienten sind vor Beginn der Adalimumab-Therapie auf Risikofaktoren für Tuberkulose sowie auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen, entsprechend den nationalen Leitlinien, zu untersuchen.^{34,35,36}
- Die Diagnose und Behandlung einer latenten Tbc-Infektion und einer Tbc-Erkrankung muss gemäß den jeweils aktuellen medizinischen Leitlinien erfolgen (z. B. 9 Monate mit Isoniazid oder 4 Monate mit Rifampicin).^{12,34,35,36}
- Adalimumab ist bei Patienten mit aktiver Tuberkulose kontraindiziert.¹
- Bei immunsupprimierten Patienten, darunter Patienten mit einer TNF-Inhibitor-Therapie, muss bei Fieber oder einer Atemwegserkrankung eine Tbc-Infektion als Ursache in Betracht gezogen werden.¹²

Tuberkulose: Klinische Fragen

1. Wie sollte ein Patient behandelt werden, bei dem während der Anwendung von AMGEVITA eine aktive Tuberkulose-Infektion auftritt?

Wenn bei einem Patienten eine aktive Tbc auftritt, ist Adalimumab abzusetzen. Eine angemessene Tuberkulose-Behandlung ist einzuleiten und engmaschig zu überwachen.¹ Es wird dringend empfohlen, einen in der Tbc-Behandlung erfahrenen Facharzt, beispielsweise einen Facharzt für Infektionskrankheiten oder einen Facharzt für Lungenkrankheiten, zu konsultieren.

2. Wie sollte ein Patient behandelt werden, bei dem während der Anwendung von AMGEVITA eine latente Tuberkulose-Infektion auftritt?

Die Leitlinien des *American College of Rheumatology* empfehlen vor Beginn der TNF-Inhibitor-Therapie eine mindestens einmonatige Behandlung der latenten Tbc.^{13,37} Es wird dringend empfohlen, einen in der Tbc-Behandlung erfahrenen Facharzt, beispielsweise einen Facharzt für Infektionskrankheiten oder einen Facharzt für Lungenkrankheiten, zu konsultieren.

3. Ist es vertretbar, eine Behandlung mit AMGEVITA zu beginnen, wenn bei einem Patienten der Tuberkulin-Hauttest positiv, aber der Befund bei einer Röntgenthoraxaufnahme negativ ist?

Liegt eine aktive Tbc vor, darf nicht mit der Adalimumab-Therapie begonnen werden.¹

Ist das Ergebnis eines Tuberkulin-Hauttests entsprechend nationaler Leitlinien positiv, der Befund einer Röntgenthoraxaufnahme normal und liegen keine anderen Anzeichen oder Symptome vor, deutet das auf eine latente Tbc hin. Bei Patienten mit latenter Tbc und bei Patienten mit negativem Ergebnis eines Tuberkulin-Hauttests, aber Risikofaktoren für eine Tbc, ist vor Beginn der Behandlung mit Adalimumab eine Antituberkulose-Therapie zu erwägen (siehe oben). Die Leitlinien des *American College of Rheumatology* empfehlen, vor Beginn der TNF-Inhibitor-Therapie eine mindestens einmonatige Behandlung der latenten Tbc durchzuführen.^{13,37} Es wird empfohlen, einen Arzt mit Erfahrung in der Tbc-Behandlung zu konsultieren, um zu entscheiden, ob die Behandlung mit Adalimumab für einen bestimmten Patienten geeignet ist.¹

4. Kann ein Patient mit einer Vorgeschichte von Tbc mit AMGEVITA behandelt werden?

Risiken und Nutzen einer Adalimumab-Therapie sind bei solchen Patienten sorgfältig abzuwägen. Bei Patienten, die Adalimumab erhalten, darunter Patienten, die bereits wegen einer latenten oder aktiven Tbc behandelt wurden, gab es Berichte über eine Reaktivierung der Tbc und das Neuauftreten von (pulmonaler und extrapulmonaler) Tbc.¹

Die Leitlinien des *American College of Rheumatology* empfehlen, vor Beginn oder Wiederaufnahme einer biologischen Therapie die Behandlung einer aktiven Tbc vollständig abzuschließen.^{13,37}

Opportunistische Infektionen

Patienten, die TNF-Inhibitoren, darunter AMGEVITA, erhalten, sind für schwerwiegende opportunistische bakterielle Infektionen sowie Pilzinfektionen anfällig, darunter Aspergillose, Blastomykose, Candidose, Kokzidioidomykose, Histoplasmose, Legionellose, Listeriose und Pneumocystis-Infektionen.¹ Histoplasmose und andere Pilzinfektionen werden bei Patienten

möglicherweise nicht durchweg erkannt. Die Folge sind Verzögerungen bei einer angemessenen antimykotischen Behandlung, was in manchen Fällen zum Tod führt. Infektionen können in Form einer pulmonalen oder disseminierten Erkrankung auftreten, was die Diagnose weiter erschwert.¹⁴

Die folgende Tabelle bietet eine kurze Übersicht über mögliche schwerwiegende opportunistische Infektionen bei Patienten, die TNF-Inhibitoren einschließlich AMGEVITA erhalten:

Infektion	Typ	Verursachender Organismus	Herkunft
Histoplasmose ¹⁵	Mykotisch	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Endemisch in regionalen Böden in Nord-, Mittel-, Südamerika, Afrika und Asien. In Europa diagnostiziert bei Emigranten und Reisenden aus endemischen Gebieten.
Aspergillose ¹⁶	Mykotisch	<i>Aspergillus</i> -Spezies	Weltweites Vorkommen in verrottendem Pflanzenmaterial und Einstreu; tritt in Raum- und Außenluft, auf Oberflächen und in Wasser aus Oberflächenspeichern auf.
Blastomykose ¹⁷	Mykotisch	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Endemisch in Böden in nordamerikanischen Regionen, in Afrika und im Nahen Osten.
Candidose ¹⁸	Mykotisch	<i>Candida albicans</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. dubliniensis</i> und <i>C. glabrata</i>	Weltweites Vorkommen als kommensale Keime des Menschen und von Tieren, in Nahrungsmitteln und auf unbelebten Objekten.
Kokzidioidomykose ¹⁹	Mykotisch	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>C. posadasii</i>	Beschränkt auf die westliche Hemisphäre zwischen 40° nördlicher und 40° südlicher Breite, darunter der Südwesten der USA, Mittelamerika und das nördliche Südamerika.
Legionellose ²⁰	Bakteriell	<i>Legionella pneumophila</i> , <i>L. micdadei</i> (Pittsburgh Pneumonia Agent), <i>L. bozemanii</i> , <i>L. dumoffii</i> und <i>L. longbeachae</i>	Der natürliche Lebensraum sind Gewässer: Die Organismen können in vom Menschen erbauten Wasserspeichern wie Trinkwassersystemen in Gebäuden wachsen und sich dort vermehren.
Listeriose ²¹	Bakteriell	<i>Listeria monocytogenes</i>	Überall in der Umwelt vorkommender Krankheitserreger; die in Nahrungsmitteln verbreiteten Organismen können bei immunsupprimierten Personen und Schwangeren schwerwiegende Infektionen verursachen.
Pneumocystis-Infektionen ²²	Mykotisch	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (früher bekannt als <i>P. carinii</i>)	Atemwege des Menschen; die meisten Menschen sind bereits in jungen Jahren dem <i>Pneumocystis</i> ausgesetzt. Eine latente Infektion kann reaktiviert werden, und/oder es können neue Infektionen über die Umwelt oder durch Übertragung von Mensch zu Mensch auftreten.

Minimierung des Risikos für opportunistische Infektionen bei mit AMGEVITA behandelten Patienten

- Mit einer Adalimumab-Therapie sollte nicht bei Patienten mit einer aktiven Infektion, einschließlich opportunistischer Infektionen, begonnen werden.¹
- Adalimumab sollte abgesetzt werden, wenn bei dem Patienten eine opportunistische Infektion neu auftritt. Der Patient sollte engmaschig überwacht und eine vollständige diagnostische Beurteilung durchgeführt werden.¹
- Stellt sich ein Patient mit Anzeichen und Symptomen einer systemischen Pilzinfektion wie Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Dyspnoe und/oder pulmonale Infiltrate mit oder ohne gleichzeitigen Schockzustand vor, muss der Arzt ermitteln, ob der Patient in einer Region mit endemischen Mykosen wohnt oder dorthin gereist ist. In Absprache mit einem Facharzt für Infektionskrankheiten sollte eine empirische antimykotische Behandlung in Betracht gezogen werden, bis der Krankheitserreger identifiziert ist.¹⁴

Reaktivierung einer Hepatitis B

Bei chronischen Trägern des Hepatitis-B-Virus könnte die Behandlung mit Adalimumab das Risiko für eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) erhöhen. Bei einigen Patienten, die TNF-Inhibitoren erhielten, nahm die Reaktivierung des HBV einen tödlichen Verlauf.¹

Minimierung des Risikos für eine HBV-Reaktivierung während der Behandlung mit AMGEVITA¹

- Im Fall einer HBV-Reaktivierung sollte Adalimumab abgesetzt und eine antivirale Behandlung mit entsprechender unterstützender Therapie eingeleitet werden.
- Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion sollten vor Beginn der Adalimumab-Therapie auf Anzeichen einer früheren HBV-Infektion beurteilt werden.
- Wird Adalimumab Patienten verschrieben, die Träger des HBV sind, ist Vorsicht geboten. Solche Patienten sind während der gesamten Therapie und noch einige Monate nach Therapieende engmaschig auf Anzeichen einer HBV-Reaktivierung zu überwachen.

Abschnitt 3:

Maligne Erkrankungen

Risiken und Nutzen einer Behandlung mit Adalimumab sind bei Patienten mit einer bekannten früheren malignen Erkrankung abzuwägen. Tritt während der Behandlung mit Adalimumab eine maligne Erkrankung auf, sind die potenziellen Risiken und der potenzielle Nutzen einer Fortsetzung der Adalimumab-Therapie abzuwägen.¹

Maligne Erkrankungen bei Erwachsenen

Bei kontrollierten Studien zu TNF-Inhibitoren wurden bei Erwachsenen, die mit TNF-Inhibitoren behandelt worden waren, mehr Fälle von malignen Erkrankungen beobachtet als bei nicht damit behandelten Erwachsenen.¹

Lymphom und Leukämie

Nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die wegen RA und anderer Indikationen TNF-Inhibitoren erhielten, Fälle von akuter und chronischer Leukämie gemeldet. Der derzeitige Kenntnisstand erlaubt es nicht auszuschließen, dass bei mit einem TNF-Inhibitor, darunter AMGEVITA, behandelten Patienten ein mögliches Risiko für das Auftreten von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen besteht.¹

Merkelzellkarzinom (MCC; neuroendokrines Karzinom der Haut)

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die einen TNF-Inhibitor, darunter Adalimumab, erhielten, das Merkelzellkarzinom (MCC) festgestellt.¹ Das Merkelzellkarzinom ist eine äußerst aggressive maligne Erkrankung der Haut. Das Überleben hängt vom Ausmaß der Erkrankung ab, wobei die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Fernmetastasen nur 10 % beträgt.²³

Maligne Erkrankungen bei pädiatrischen Patienten

Bei mit einem TNF-Inhibitor behandelten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurden maligne Erkrankungen gemeldet, von denen einige tödlich verliefen. Etwa die Hälfte dieser Erkrankungen waren Lymphome. Bei den weiteren handelte es sich um eine Reihe unterschiedlicher maligner Erkrankungen, darunter seltene maligne Erkrankungen, die in der Regel mit einer Immunsuppression assoziiert sind.¹

Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (HSTCL)

Bei mit Adalimumab behandelten Patienten wurden nach der Markteinführung Fälle von HSTCL, einem seltenen Typ des T-Zell-Lymphoms, gemeldet. Die meisten Fälle traten bei männlichen Jugendlichen und jungen männlichen Erwachsenen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf. Einige dieser Patienten waren früher oder gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt worden. Das potenzielle Risiko im Zusammenhang mit der Kombination von Adalimumab und Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte berücksichtigt werden.

HSTCL ist eine aggressive maligne Erkrankung der T-Zellen, die Leber und Milz betrifft. Sie tritt vorwiegend bei jungen Menschen mit einer zugrunde liegenden Immundefizienz oder mit einer Autoimmunerkrankung auf, die eine immunsuppressive Therapie erfordert. Die mediane Überlebenszeit beträgt ungefähr 2 Jahre. Der Tumor scheint nicht auf ein Absetzen der immunsuppressiven Therapie anzusprechen.²⁴

Leitlinien

Zur Anwendung von TNF-Inhibitoren einschließlich AMGEVITA bei Patienten mit einer Vorgeschichte von malignen Erkrankungen stehen folgende Leitlinien zur Verfügung:

- *American College of Rheumatology*: Bei RA-Patienten mit einem mehr als 5 Jahre zurückliegenden behandelten soliden malignen Tumor oder einem behandelten, nicht-melanomartigen Karzinom der Haut, die sonst für die Behandlung geeignet sind, kann jedes beliebige Biologikum angewendet werden.¹³
- Das Handbuch der *Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)* identifiziert eine Vorgeschichte maligner Erkrankungen mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen und mehr als 10 Jahre zuvor behandelten malignen Erkrankungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt sind, als Kontraindikation für die Anwendung von TNF-Inhibitoren bei Patienten mit Spondylarthritis.²⁵

Minimierung des Risikos für maligne Erkrankungen bei mit AMGEVITA behandelten Patienten

- Risiken und Nutzen von Adalimumab sind abzuwägen, bevor eine Adalimumab-Therapie bei Patienten mit einer bekannten malignen Erkrankung eingeleitet oder die Fortsetzung der Therapie bei Patienten in Betracht gezogen wird, bei denen eine maligne Erkrankung auftritt.¹
- Bei der Kombination von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin und einem TNF-Inhibitor sollte das potenzielle Risiko für ein HSTCL sorgfältig bedacht werden.¹
- Vor und während der Behandlung mit Adalimumab sind alle Patienten auf das Vorliegen eines nicht-melanomartigen Hautkrebses zu untersuchen. Das gilt insbesondere für Patienten mit einer Vorgeschichte einer längeren Therapie mit Immunsuppressiva und für Psoriasispatienten, die früher eine Therapie mit Psoralen plus UV-A (PUVA) erhalten haben.¹
- Bei der Verschreibung von TNF-Inhibitoren für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit oder Patienten mit einem höheren Risiko für eine maligne Erkrankung aufgrund von starkem Rauchen ist Vorsicht geboten.¹
- Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für oder die eine Vorgeschichte von Dysplasie oder Darmkrebs aufweisen, sollten vor Beginn der TNF-Inhibitor-Therapie und in regelmäßigen Abständen während des gesamten Krankheitsverlaufs auf Dysplasien untersucht werden.¹

Maligne Erkrankungen: Klinische Fragen

1. Wie sollten Patienten mit früheren malignen Erkrankungen behandelt werden, wenn AMGEVITA in Betracht gezogen wird?

Bisher gibt es keine angemessenen oder gut kontrollierten Studien zur Auswertung der Anwendung von TNF-Inhibitoren bei Patienten mit einer Vorgeschichte jeglicher Art von malignen Erkrankungen.

Zur Auswertung während der Therapie auftretender maligner Erkrankungen bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, die TNF-Inhibitoren anwendeten, im Vergleich zu Patienten, die herkömmliche krankheitsmodifizierende Antirheumatika erhielten, wurden Daten aus dem Register der *British Society for Rheumatology*, einem großen prospektiven Register zu RA-Patienten, herangezogen. Die Ergebnisse zeigten nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von 3 Jahren keinen Anstieg der während der Therapie auftretenden malignen Erkrankungen (definiert als neuer Primärtumor, lokale Rezidive oder Metastasen) im Zusammenhang mit einer TNF-Inhibitor-Therapie.²⁶

Die Einleitung einer Therapie bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung sollte mit Vorsicht angegangen werden.⁹ Eine verstärkte Überwachung und Diagnostik in Bezug auf alle malignen Erkrankungen während und nach der Therapie wird empfohlen.

2. Wie sollte ein Patient mit innerhalb der letzten 5 Jahre aufgetretenem Brustkrebs behandelt werden, wenn eine Behandlung mit einem TNF-Inhibitor, darunter AMGEVITA, erwogen wird?

Bisher gibt es keine angemessenen oder gut kontrollierten Studien zur Auswertung der Anwendung von TNF-Inhibitoren bei Patienten mit einer Vorgeschichte jeglicher Art von malignen Erkrankungen.

Eine landesweite Kohortenstudie an Patientinnen mit RA und einer Vorgeschichte von Brustkrebs (mediane Zeit seit der Diagnose 9,4 Jahre), die eine TNF-Inhibitor-Therapie erhielten, zeigte, dass bei diesen Patientinnen nicht mehr Brustkrebsrezidive aufgetreten waren als bei anderen Patientinnen. Diese Befunde sind jedoch möglicherweise nicht allgemein auf Patientinnen übertragbar, deren Brustkrebserkrankung weniger lange zurückliegt.²⁷

Die Einleitung einer Therapie bei Patientinnen mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung sollte mit Vorsicht angegangen werden.⁹ Eine verstärkte Überwachung und Diagnostik in Bezug auf alle malignen Erkrankungen während und nach der Therapie wird empfohlen.

3. Kann bei Patienten, die derzeit eine Krebsbehandlung erhalten, eine Therapie mit einem TNF-Inhibitor, darunter AMGEVITA, begonnen werden?

Bisher wurden keine Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt.

4. Erhöht die Therapie mit einem TNF-Inhibitor, darunter AMGEVITA, das Risiko für eine neue Krebserkrankung bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung?

Bisher gibt es keine angemessenen oder gut kontrollierten Studien zur Auswertung der Anwendung von TNF-Inhibitoren bei Patienten mit einer Vorgeschichte jeglicher Art von malignen

Erkrankungen. Als Orientierungshilfe könnten folgende Informationen nützlich sein:

- Bei Patienten mit Morbus Crohn und einer Vorgeschichte einer nicht-hämatopoetischen Krebserkrankung sollte die Einleitung einer Therapie mit einem TNF-Inhibitor, darunter Adalimumab, sorgfältig bedacht werden. Es wird empfohlen, einen Onkologen oder einen Facharzt für Infektionskrankheiten hinzuzuziehen.⁸
- Die Wirkungen einer Therapie mit einem TNF-Inhibitor, darunter Adalimumab, bei Patienten mit einer vorbestehenden malignen oder einer lymphoproliferativen Erkrankung sind nicht bekannt.²⁸
- Die Wirkungen einer Therapie mit einem TNF-Inhibitor auf prä-maligne Erscheinungen wie Barrett-Ösophagus, zervikale Dysplasie und Dickdarmpolypen sind nicht bekannt.²⁸

Im Allgemeinen ist Vorsicht geboten, wenn die Anwendung eines TNF-Inhibitors, darunter Adalimumab, bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung in Betracht gezogen wird.

5. Erhöht die Anwendung eines TNF-Inhibitors, darunter AMGEVITA, das Hautkrebsrisiko?

Klinische Prüfungen zu Adalimumab haben bei Patienten, die Adalimumab erhielten, im Vergleich zu Patienten, die die Kontrolltherapie erhielten, ein erhöhtes Risiko für nicht-melanomartigen Hautkrebs gezeigt.¹ Eine Meta-Analyse von Studien mit RA-Patienten, die einen TNF-Inhibitor erhielten, zeigte ein erhöhtes Risiko für nicht-melanomartigen Hautkrebs und auch Melanome.²⁹

Vor und während der Behandlung mit Adalimumab sind alle Patienten auf das Vorliegen eines nicht-melanomartigen Hautkrebses zu untersuchen. Das gilt insbesondere für Patienten mit einer Vorgeschichte einer länger andauernden Therapie mit Immunsuppressiva und für Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben.¹

6. Erhöht die Therapie mit einem TNF-Inhibitor, darunter AMGEVITA, bei Patienten mit einer Vorgeschichte eines Lymphoms das Risiko für ein Lymphomrezidiv?

Es wurden keine Studien an Patienten mit einer Vorgeschichte eines Lymphoms durchgeführt. Bei RA-Patienten mit hochaktiver Erkrankung und/oder einer chronischen Exposition gegenüber immunsuppressiven Therapien besteht auch dann ein erhöhtes Risiko für ein Lymphom, wenn keine TNF-Inhibitoren angewendet werden.¹

Gemäß den Leitlinien der *British Society for Rheumatology* ist Vorsicht geboten, wenn bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung die Anwendung eines TNF-Inhibitors, darunter Adalimumab, in Betracht gezogen wird. Risiken und Nutzen einer solchen Behandlung sollten gegen das potenzielle Rezidivieren der spezifischen malignen Erkrankung abgewogen werden. Wenn ein Patient hinsichtlich der spezifischen malignen Erkrankung über 10 Jahre rezidivfrei war, liegt kein Beleg für eine Kontraindikation gegen die TNF-Inhibitor-Therapie vor.²⁸

7. Wie sollte ein Patient behandelt werden, bei dem während der Behandlung mit einem TNF-Inhibitor, darunter AMGEVITA, ein Lymphom auftritt?

Es wurden keine Studien durchgeführt, um Informationen zur Behandlung von Patienten zu erhalten, bei denen während der Behandlung mit einem TNF-Inhibitor Lymphome oder andere maligne Erkrankungen auftreten.

Bestätigt sich die maligne Erkrankung, sollte ein Absetzen der Behandlung mit dem TNF-Inhibitor, darunter Adalimumab, erwogen werden.²⁸

Abschnitt 4:

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Mit der Behandlung mit einem TNF-Inhibitor waren Berichte über die Verschlimmerung einer dekompensierten Herzinsuffizienz (CHF) und neu auftretende Fälle von dekompensierter Herzinsuffizienz (CHF) assoziiert. Adalimumab ist bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (Funktionsklasse I/II der *New York Heart Association* [NYHA]) mit Vorsicht anzuwenden. Adalimumab ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklasse III/IV) kontraindiziert.^{1,4}

Leitlinien

Für die Anwendung von TNF-Inhibitoren, darunter AMGEVITA, bei Patienten mit Herzinsuffizienz stehen die folgenden Leitlinien zur Verfügung:

- *American College of Rheumatology*: Eine TNF-Inhibitor-Therapie wird bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklasse III/IV und einer Ejektionsfraktion $\leq 50\%$ nicht empfohlen.^{1,13,37}
- *American Academy of Dermatology*: Es wird empfohlen, dass Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklasse III oder IV die Anwendung aller TNF-Inhibitoren vermeiden. Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz der Funktionsklasse I oder II sollte ein Echokardiogramm durchgeführt werden; ist die Ejektionsfraktion $\leq 50\%$, sollte eine TNF-Inhibitor-Therapie nach Möglichkeit vermieden werden.^{1,30}

Minimierung des Risikos für dekompensierte Herzinsuffizienz bei mit AMGEVITA behandelten Patienten

- Adalimumab sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklasse III/IV) nicht angewendet werden.^{1,13,30}
- Adalimumab ist bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden.¹
- Treten bei einem Patienten Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz neu auf oder verschlimmern sich bestehende Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz, sollte die Behandlung mit Adalimumab abgesetzt werden.¹

Dekompensierte Herzinsuffizienz: Klinische Frage

Würde die Anwendung von AMGEVITA das Risiko für das Auftreten einer dekompensierten Herzinsuffizienz erhöhen?

Bei der Anwendung von TNF-Inhibitoren wurden Fälle einer sich verschlimmernden dekompensierten Herzinsuffizienz und des neuen Auftretens einer dekompensierten Herzinsuffizienz gemeldet. Ärzte sollten bei der Verschreibung von Adalimumab und bei der Überwachung von mit Adalimumab behandelten Patienten in Bezug auf dekompensierte Herzinsuffizienz mit Vorsicht vorgehen. Die Behandlung mit Adalimumab sollte abgesetzt werden, wenn bei dem Patienten Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz neu auftreten oder sich bestehende Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz verschlimmern.¹

Abschnitt 5:

Demyelinisierende Erkrankungen

TNF-Inhibitoren wurden mit seltenen Fällen eines Auftretens neuer demyelinisierender Erkrankungen oder der Exazerbation klinischer Symptome und/oder dem radiographischen Nachweis einer demyelinisierenden Erkrankung einschließlich Multipler Sklerose (MS) und Optikusneuritis sowie einer peripheren demyelinisierenden Erkrankung, darunter das Guillain-Barré-Syndrom, in Zusammenhang gebracht.¹

TNF- α ist ein Mediator der autoimmunen Entzündungsreaktion, die bei MS eine Demyelinisierung bewirkt.³¹ Es gibt verschiedene Theorien zur Erklärung eines potenziellen Mechanismus, über den TNF-Inhibitoren eine Demyelinisierung fördern. Dazu gehören die Aktivierung Myelin-spezifischer T-Zellen, die eine Demyelinisierung verursachen könnten,^{32,3} die Änderung der nachgeschalteten Zytokinprofile, die eine Demyelinisierung begünstigen,³² ein unausgewogenes Verhältnis bzgl. der TNF- α -Spiegel zwischen Körpergeweben und zentralem Nervensystem (ZNS), was die TNF- α -vermittelte Demyelinisierung weiter exazerbiert,^{32,33} und die Aktivierung latenter Infektionen, die den Entzündungsprozess verschlimmern könnte.³³

Minimierung des Risikos für demyelinisierende Erkrankungen bei mit AMGEVITA behandelten Patienten

- Bei der Anwendung von Adalimumab bei Patienten mit vorbestehenden oder vor Kurzem aufgetretenen ZNS- oder peripheren demyelinisierenden Erkrankungen ist Vorsicht geboten.¹

Abschnitt 6:

Sicherheit bei allen Anwendungsgebieten: Klinische Fragen

1. Wirkt sich die Länge der Halbwertszeit eines biologischen Arzneimittels auf das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Infektionen während der Behandlung aus?

Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels hinsichtlich des Risikos für das Auftreten schwerwiegender Infektionen anhand von dessen Halbwertszeit vorhersagen lässt. Die wichtigeren Optionen zur Kontrolle schwerwiegender Infektionen, die während der Behandlung auftreten, sind eine sofortige und angemessene antimikrobielle Behandlung und das Absetzen des biologischen Arzneimittels.

2. Wie unterscheidet sich das Sicherheitsprofil bei den verschiedenen TNF-Inhibitoren, darunter AMGEVITA?

Bisher wurden keine Studien zum direkten Vergleich der Sicherheit der verfügbaren TNF-Inhibitoren durchgeführt. Daher lassen sich mögliche Unterschiede nicht genau beschreiben.

Abschnitt 7:

Verzeichnis der Akronyme

CD	Morbus Crohn (Crohn's Disease)
CHF	Dekompensierte Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HSTCL	Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom
mAk	Monoklonaler Antikörper
MCC	Merkelzellkarzinom
MS	Multiple Sklerose
NYHA	New York Heart Association
PUVA	Psoralen plus UV-A
RA	Rheumatoide Arthritis
Tbc	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abschnitt 8: Literatur

1. AMGEVITA (Adalimumab) [Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels]. Breda, Niederlande: Amgen Europe B.V.
2. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:517-524.
3. Keystone EC. Does anti-tumor necrosis factor- α therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis? A review of longterm data. *J Rheumatol*. 2011;38:1552-1562.
4. Humira® (Adalimumab) [Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels]. Maidenhead, United Kingdom: AbbVie Ltd.
5. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011;50:124-131.
6. Burmester GR, Matucci-Cerinic M, Mariette X, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 5 years of therapy in a phase 3b and subsequent postmarketing observational study. *Arthritis Res Ther*. 2014;R24.
7. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-784.
8. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62.
9. Ding T, Ledingham J, Lugmani R, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology*. 2010;49:2217-2219.
10. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A review of the evidence. *Rheumatol Int*. 2012;32:5-13.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; 2013.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha—California, 2002-2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2004;53:683-686.
13. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:625-639.
14. United States Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab). Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm124185.htm>. Abgerufen 1. September 2015.
15. Hage CA, Wheat L. Histoplasmosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739792>. Abgerufen 2. September 2015.
16. Denning DW. Aspergillosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739931>. Abgerufen 2. September 2015.
17. Sullivan DC, Nolan RL, III. Blastomycosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739850>. Abgerufen 2. September 2015.
18. Edwards JE Jr. Candidiasis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739901>. Abgerufen 2. September 2015.
19. Neil M. Coccidioidomycosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79739820>. Abgerufen 2. September 2015.
20. Yu VL, Pedro-Botet M, Lin YE. Legionella infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79735876>. Abgerufen 2. September 2015.
21. Hohmann EL, Portnoy DA. *Listeria monocytogenes* infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79735416>. Abgerufen 2. September 2015.
22. Masur H, Morris A. *Pneumocystis* infections. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79740138>. Abgerufen 2. September 2015.
23. Urba WJ, Curti BD. Cancer of the skin. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79729820>. Abgerufen 2. September 2015.
24. Tefferi A, Longo DL. Less common hematologic malignancies. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79732016>. Abgerufen 2. September 2015.
25. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:ii1-ii44.

26. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res.* 2010;62:755-763.
27. Raaschou P, Frisell T, Asking J, et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study [published online ahead of print August 8, 2014]. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205745.
28. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology.* 2005;44:157-163.
29. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1895-1904.
30. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-850.
31. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *New Engl J Med.* 2000;343:938-952.
32. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmunity Rev.* 2014;13:54-58.
33. Andersen NN, Caspersen S, Jess T, Munkholm P. Occurrence of demyelinating diseases after anti-TNF α treatment of inflammatory bowel disease: a Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohns Colitis.* 2008;2:304-309.
34. Schaberg T, Bauer T, et al. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie.* 2017;71(06):325-397.
35. Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter. *Pneumologie.* 2017;71(10):629-680.
36. Diel R, Hauer R, et al. Empfehlungen für das Tuberkulose-screening vor Gabe von TNF- α -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Pneumologie.* 2009;63(6):329-334.
37. Singh J, Saag K, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research.* DOI 10.1002/acr.22783.

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 Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103-77-0, Fax: +49 6103-77-1234, Website: www.pei.de oder

der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Tel: 030-400456-500, Fax: 030-400456-555, E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de, Webseite: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html> oder

der AMGEN GmbH, Abteilung für Arzneimittelsicherheit, Riesstr. 24, 80992 München, Tel: 0800-26436-58, Fax: 0800-26436-51, E-Mail: eudemicalsafety@amgen.com, anzuzeigen.



Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation / Gebrauchsinformation von AMGEVITA, die auf der Internetseite von AMGEN verfügbar sind:

<https://fachkreise.amgen.de/Service/Arzneimittelinformationen/index.html>



Weitere Exemplare des Schulungsmaterials können auf folgender Internetseite heruntergeladen oder bestellt werden:

www.amgevita-rm.de

Bei Fragen oder zusätzlichen Informationen zur Anwendung von AMGEVITA wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medical Information von AMGEN: MedInfo-Hotline 0800-26436-44 oder auf medinfo.amgen.de

AMGEN®

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Deutschland
www.amgen.de

