



XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten

▼ 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 Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten
XELJANZ® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

Jede 5 mg Filmtablette enthält 5 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 59,44 mg Lactose.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

Jede 10 mg Filmtablette enthält 10 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 118,88 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

Weißer, runder Tablette mit einem Durchmesser von 7,9 mm, mit der Prägung „Pfizer“ auf einer Seite und „JKI 5“ auf der anderen Seite.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

Blaue, runde Tablette mit einem Durchmesser von 9,5 mm, mit der Prägung „Pfizer“ auf einer Seite und „JKI 10“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Psoriasis-Arthritis

Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Colitis ulcerosa

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheiten verfügen, für die Tofacitinib indiziert ist.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich.

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Dosis zur Einleitung der Therapie beträgt zweimal täglich 10 mg oral über einen Zeitraum von 8 Wochen und zweimal täglich 5 mg für die Erhaltungstherapie.

Bei Patienten, bei denen bis Woche 8 kein ausreichender Therapieerfolg erzielt wird, kann die Einleitungs-dosis von zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen verlängert werden (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg als Erhaltungstherapie. Bei Patienten, die bis Woche 16 keinen Therapieerfolg zeigen, sollte die Einleitungstherapie mit Tofacitinib beendet werden.

Bei einigen Patienten, z.B. solchen, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten versagt hatte, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit zweimal täglich 10 mg in der Erhaltungsphase fortzusetzen, um den Therapieerfolg aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, bei denen das Ansprechen während der Erhaltungstherapie mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib nachlässt, könnten von einer Dosiserhöhung auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib profitieren.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Tofacitinib angesprochen haben, können Kortikosteroide gemäß Behandlungsstandard reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung bei CU

Falls die Therapie unterbrochen wird, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Tofacitinib in Betracht gezogen werden. Sofern es zu einem Verlust des Ansprechens kam, kann eine erneute Einleitung der Therapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erwogen werden. In klinischen Studien wurde die Behandlung bis zu 1 Jahr lang unterbrochen. Die Wirksamkeit kann durch 8-wöchige Behandlung mit zweimal täglich 10 mg wieder erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

Falls es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion kommt, ist die Behandlung mit Tofacitinib zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen 1, 2 und 3 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (*absolute lymphocyte count*, ALC) unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*, ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/dl sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 1: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm ³)	Empfehlung
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500–750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten



Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die tägliche Tofacitinib-Gesamtdosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, und bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), wie folgt halbiert werden:

- Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden.
- Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Siehe Tabelle 4

Eingeschränkte Nierenfunktion

Siehe Tabelle 5

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können Tofacitinib-Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit anderen Therapien

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Biologika, wie TNF-Antagonisten, Interleukin(IL)-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, IL-17-Antagonisten, IL-12/IL-23-Antagonisten, Integrin-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden.

Tabelle 2: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm ³)	Empfehlung
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500–1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Tabelle 3: Niedriger Hämoglobinwert

Niedriger Hämoglobinwert (Abschnitt 4.4)	
Laborwert (g/dl)	Empfehlung
Hb-Abfall bis 2 g/dl und ein Hb-Wert von 9,0 g/dl oder darüber	Dosis sollte beibehalten werden.
Hb-Abfall um mehr als 2 g/dl oder Hb-Wert von weniger als 8,0 g/dl (durch Testwiederholung bestätigt)	Die Behandlung sollte unterbrochen werden bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.

Tabelle 4: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

Leberfunktionsstörung	Klassifizierung	Dosisanpassung
Leicht	Child Pugh A	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	Child Pugh B	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt (siehe Abschnitt 5.2).
Schwer	Child Pugh C	Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 5: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Clearance	Dosisanpassung
Leicht	50–80 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Mittelschwer	30–49 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Schwer	< 30 ml/min	Die Dosis sollte auf einmal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 5 mg beträgt. Die Dosis sollte auf zweimal täglich 5 mg reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion zweimal täglich 10 mg beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2).



XELJANZ[®] 5 mg / 10 mg Filmtabletten

In klinischen RA-Studien traten bei der Kombination von Tofacitinib mit MTX Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit Tofacitinib.

Die Anwendung von Tofacitinib in Kombination mit Phosphodiesterase-4-Hemmern wurde in klinischen Tofacitinib-Studien nicht untersucht.

Schwere Infektionen

Schwere und bisweilen tödliche Infektionen aufgrund bakterieller, mykobakterieller, invasiv-fungaler, viraler oder anderer opportunistischer Krankheitserreger wurden bei Patienten berichtet, die Tofacitinib erhielten. Das Risiko für opportunistische Infektionen ist in asiatischen Regionen höher (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Kortikosteroide einnehmen, können anfällig für Infektionen sein.

Eine Tofacitinib-Behandlung sollte nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich lokalisierter Infektionen, eingeleitet werden.

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen bei Patienten

- mit wiederkehrenden Infektionen,
- mit einer schwerwiegenden oder einer opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte,
- die in Gegenden mit endemischen Mykosen gelebt oder diese bereist haben,
- mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen anfällig machen.

Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Behandlung ist zu unterbrechen, wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion oder zu einer Sepsis kommt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Tofacitinib eine Neuinfektion auftritt, müssen umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

Da bei älteren Patienten und Diabetes-Patienten generell eine höhere Infektionsrate vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Das Infektionsrisiko steigt möglicherweise mit dem Schweregrad einer Lymphopenie. Daher sollten für die Beurteilung des individuellen Infektionsrisikos die Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden. Die Kriterien für den Behandlungsabbruch und die Lymphopenie-Überwachung werden in Abschnitt 4.2 erläutert.

Tuberkulose

Risiken und Nutzen der Behandlung sind vor der Behandlung mit Tofacitinib abzuwägen bei Patienten,

- die Tuberkulose ausgesetzt waren,
- die in Gegenden mit endemischer Tuberkulose gelebt oder diese bereist haben.

Die Patienten sind vor und während der Anwendung von Tofacitinib nach geltenden Leitlinien auf eine latente oder aktive Tuberkuloseinfektion zu untersuchen und zu testen.

Patienten mit latenter Tuberkulose, die positiv getestet werden, sollten vor der Einnahme von Tofacitinib mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden.

Bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte und bei denen eine adäquate Behandlung nicht bestätigt werden kann, und bei Patienten mit negativem Testergebnis, aber bestehenden Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Einnahme von Tofacitinib eine antituberkulöse Therapie erwogen werden. Es wird empfohlen, mit einem in der Tuberkulosebehandlung erfahrenen Arzt Rücksprache zu halten, um im Einzelfall zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie für einen Patienten geeignet ist. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose zu überwachen. Dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden.

Virusreaktivierung

In klinischen Studien mit Tofacitinib sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes Zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes Zoster erhöht zu sein bei:

- Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft.
- Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm³ (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit 2 oder mehr biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) behandelt wurden.
- Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt wurden.

Die Wirkung von Tofacitinib auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis ist nicht bekannt. Patienten, die positiv auf Hepatitis B oder C getestet wurden, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte eine Untersuchung auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden.

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

Risiken und Nutzen der Behandlung mit Tofacitinib sind vor der Einleitung der Therapie abzuwägen bei Patienten mit aktueller oder zurückliegender Malignität (ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs [*non-melanoma skin cancer*, NMSC]) oder wenn überlegt wird, die Behandlung mit Tofacitinib bei Patienten, die eine Malignität entwickeln, fortzusetzen. Es besteht die Möglichkeit, dass Tofacitinib die Körperabwehr gegen Malignome beeinträchtigt.

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten traten Lymphome auf. Patienten mit rheumatoider Arthritis, insbesondere solche mit hochaktivem Krankheitsverlauf, haben für die Entwicklung von Lymphomen mög-

licherweise ein höheres Risiko (bis zu einem Mehrfachen) als die Allgemeinbevölkerung. Die Wirkung von Tofacitinib auf die Bildung von Lymphomen ist unklar.

Andere Malignome wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanome, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Die Wirkung von Tofacitinib auf die Entwicklung und den Verlauf von Malignomen ist nicht bekannt.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet. Das Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs könnte bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib behandelt werden, höher sein als bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, da sie für Infektionen anfälliger sein können. In klinischen RA-Studien und in der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit Tofacitinib behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der Januskinase(JAK)-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Asiatische RA-Patienten unterliegen bekanntermaßen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.

Magen-Darm-Perforationen

In klinischen Studien wurden Fälle von Magen-Darm-Perforationen berichtet, obwohl die Rolle der JAK-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Tofacitinib ist bei Patienten mit potenziell erhöhtem Risiko von Magen-Darm-Perforationen mit Vorsicht anzuwenden (z. B. bei Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und/oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel anwenden). Bei erstmaligem Auftreten von Anzeichen oder Symptomen abdomineller Komplikationen sind die Patienten unverzüglich zur Früherkennung einer Magen-Darm-Perforation zu untersuchen.

Kardiovaskuläres Risiko

RA- und PsA-Patienten tragen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Patienten, die mit Tofacitinib behandelt werden, sollten daher Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie) im Rahmen der üblichen Standardbetreuung kontrollieren lassen.

Leberenzyme

Die Behandlung mit Tofacitinib ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 Leberenzymtests). Bei der

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten



Einleitung einer Tofacitinib-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. MTX, eingeleitet wird. Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen. Bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung sollte die Einnahme von Tofacitinib solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

Überempfindlichkeit

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Arzneimittel-Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib berichtet. Allergische Reaktionen einschließlich Angioödem und Urtikaria sowie schwerwiegende Reaktionen traten auf. Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, sollte Tofacitinib unverzüglich abgesetzt werden.

Laborparameter

Lymphozyten

Die Behandlung mit Tofacitinib war im Vergleich zu Placebo mit einer erhöhten Rate von Lymphozytopenien verbunden. Bei Lymphozytenzahlen unter 750 Zellen/mm³ wurden vermehrt schwere Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer bestätigten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm³ sollte die Behandlung mit Tofacitinib nicht eingeleitet oder fortgeführt werden. Die Lymphozyten sollten zu Beginn der Therapie und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen auf Basis der Lymphozytenzahlen siehe Abschnitt 4.2.

Neutrophile

Die Behandlung mit Tofacitinib stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als 2.000 Zellen/mm³). Bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2.

Hämoglobin

Die Behandlung mit Tofacitinib wurde mit einer Abnahme der Hämoglobinwerte in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, die Tofacitinib-Behandlung bei Patienten mit einem Hb-Wert unter 9 g/dl nicht zu beginnen. Der Hämoglobinwert sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund des Hämoglobinwerts siehe Abschnitt 4.2.

Überwachung der Lipidwerte

Während der Behandlung mit Tofacitinib kam es zu einem Anstieg der Blutfettwerte, wie z. B. des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte

(LDL) und des Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte (HDL). Maximale Effekte waren im Allgemeinen innerhalb von 6 Wochen zu beobachten. 8 Wochen nach Beginn der Tofacitinib-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte vorgenommen werden. Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Werte im Zusammenhang mit Tofacitinib können mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand gebracht werden. Es wird empfohlen, Lebendimpfstoffe nicht gleichzeitig mit Tofacitinib anzuwenden. Bei der Entscheidung über die Anwendung von Lebendimpfstoffen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte die vorbestehende Immunsuppression des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden.

Eine prophylaktische Impfung gegen Herpes Zoster sollte gemäß den Impfeempfehlungen in Betracht gezogen werden. Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr bDMARD erhalten haben, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn der Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff gegeben wird, sollte er nur Patienten mit bekannter Vorgeschichte von Windpocken oder Patienten, die seropositiv auf das Varicella-Zoster-Virus (VZV) getestet wurden, verabreicht werden. Sollte die Vorgeschichte von Windpocken als zweifelhaft oder unzuverlässig erachtet werden, so wird empfohlen, auf Antikörper gegen VZV zu testen.

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 Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib liegen keine Daten vor.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Tofacitinib durch andere Arzneimittel

Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die Tofacitinib-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hem-

mung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol) führt (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin) verringert sich die Tofacitinib-Exposition. CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glykoprotein beeinflussen die PK von Tofacitinib wahrscheinlich nur unwesentlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor), Fluconazol (mittelstarker CYP3A4- und starker CYP2C19-Inhibitor), Tacrolimus (schwacher CYP3A4-Inhibitor) und Ciclosporin (mittelstarker CYP3A4-Inhibitor) erhöhte sich die AUC von Tofacitinib, während Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) die AUC erniedrigte. Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) kann zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen Ansprechens führen (siehe Abbildung 1). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren mit Tofacitinib wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Fluconazol erhöhte den C_{max}-Wert von Tofacitinib, während Tacrolimus, Ciclosporin und Rifampicin den C_{max} von Tofacitinib senkten. Die gleichzeitige Anwendung von einmal wöchentlich 15–25 mg MTX hatte keine Auswirkung auf die PK von Tofacitinib bei RA-Patienten (siehe Abbildung 1).

Mögliche Beeinflussung der PK anderer Arzneimittel durch Tofacitinib

Die gleichzeitige Anwendung von Tofacitinib hatte bei gesunden weiblichen Probanden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der oralen Empfängnisverhütungsmittel Levonorgestrel und Ethinylestradiol.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit einmal wöchentlich 15–25 mg MTX bei RA-Patienten verringerten sich die AUC und C_{max} von MTX um 10 % bzw. 13 %. Das Ausmaß der Verringerung der MTX-Exposition rechtfertigt keine Veränderungen der individuellen MTX-Dosierung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib bei schwangeren Frauen. Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen, und es beeinträchtigte die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

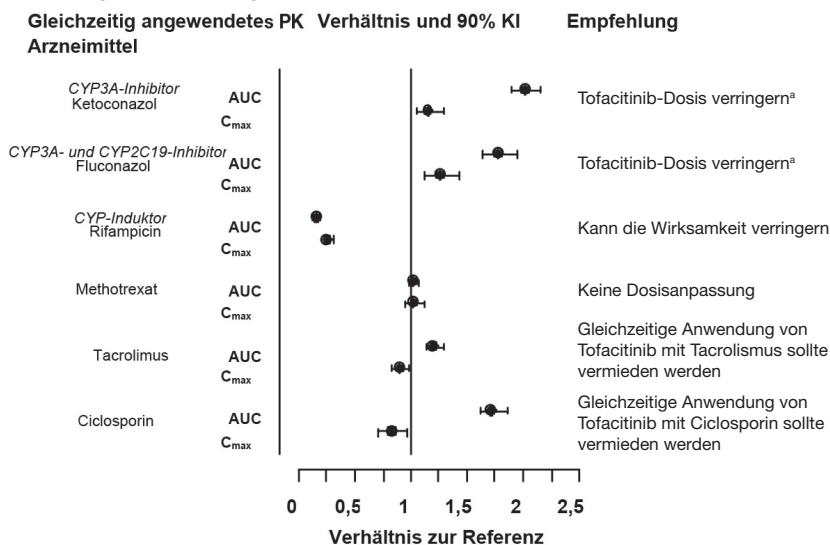
Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Tofacitinib und für mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.



XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten

Abbildung 1. Auswirkung anderer Arzneimittel auf die PK von Tofacitinib



Hinweis: Die Referenzgruppe steht für die Anwendung von Tofacitinib allein

^a Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg verringert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tofacitinib in die Muttermilch sezerniert wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tofacitinib wurde in die Milch lactierender Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist die Anwendung von Tofacitinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine formalen Studien zur möglichen Wirkung auf die Fertilität beim

Menschen durchgeführt. Tofacitinib beeinträchtigte bei Ratten die weibliche Fertilität, aber nicht die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tofacitinib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Rheumatoide Arthritis

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten im Zusammenhang mit Tofacitinib berichteten schweren Infektionen waren Pneumonie, Cellulitis, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Divertikulitis und Appendizitis. Zu den im Zusammenhang mit Tofacitinib berichteten opportunistischen Infektionen gehörten TB und andere mykobakterielle Infektionen, Infektionen mit *Cryptococcus*, Histoplasmose, ösophageale Candidose, multidermatomaler Herpes Zoster, Cytomegalievirus, BK-Virus-Infektionen und Listeriose. Einige Patienten wiesen eine disseminierte statt einer lokalisierten Erkrankung auf. Andere, nicht in klinischen Studien berichtete schwere Infektionen können ebenfalls auftreten (z.B. *Coccidioidomycose*).

Die in kontrollierten klinischen Studien während der ersten 3 Monate am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Diarrhö, Übelkeit und Hypertonie (siehe Tabelle 6, Nebenwirkungen basierend auf alle Studiendauern).

Der Anteil der Patienten, die in den ersten 3 Monaten der doppelblinden, Placebo- oder MTX-kontrollierten Studien die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug für die mit Tofacitinib behandelten Patienten 3,8%. Die häufigsten zu einem Therapieabbruch führenden Infektionen waren Herpes Zoster und Pneumonie.

Psoriasis-Arthritis

Insgesamt zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Tofacitinib das Sicherheits-

Tabelle 6: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie Influenza Herpes Zoster Harnwegsinfekt Sinusitis Bronchitis Nasopharyngitis Pharyngitis	Tuberkulose Divertikulitis Pyelonephritis Cellulitis Herpes simplex Virale Gastroenteritis Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Disseminierte Tuberkulose Nekrotisierende Fasziiitis Bakteriämie Staphylokokken-Bakteriämie <i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie Pneumokokken-Pneumonie Bakterielle Pneumonie Enzephalitis Atypische mykobakterielle Infektion Zytomegalovirus-Infektion Bakterielle Arthritis	Tuberkulose des Zentralnervensystems Kryptokokken-Meningitis <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex-Infektion	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Nicht-melanozytärer Hautkrebs			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Leukopenie Lymphopenie Neutropenie			

Fortsetzung Tabelle 6 auf Seite 6

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 6

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems					Arzneimittel-Überempfindlichkeit* Angioödem* Urtikaria*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dyslipidämie Hyperlipidämie Dehydrierung			
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie			
Gefäßerkrankungen	Hypertonie				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe Verstopfte Nebenhöhlen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen Erbrechen Diarrhö Übelkeit Gastritis Dyspepsie				
Leber- und Gallenerkrankungen		Lebersteatose			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Erythem Pruritus			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Skelettmuskelschmerzen Gelenkschwellung Tendinitis			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Peripheres Ödem Fatigue				
Untersuchungen	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	Erhöhte Leberenzymwerte Erhöhung der Transaminasen Anomaler Leberfunktions-test Erhöhter Gamma-Glutamyltransferasewert Erhöhter Blut-Kreatininspiegel Erhöhter Blutcholesterinspiegel Erhöhter Lipoprotein-Cholesterinwert niedriger Dichte Gewichtszunahme			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Bänderdehnung Muskelzerrung			

* Daten aus Spontanberichten

profil bei Patienten mit aktiver PsA mit dem bei RA-Patienten konsistent war.

Colitis ulcerosa

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die in den Induktionsstudien zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhielten, waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Übelkeit und Arthralgie.

In den Induktions- und Erhaltungsstudien waren die häufigsten Kategorien schwerwiegender Nebenwirkungen sowohl in den Tofacitinib- als auch in den Placebo-Gruppen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Infektionen. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war eine Verschlechterung der CU.

Insgesamt zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Tofacitinib das Sicherheitsprofil bei Patienten mit CU mit dem bei RA-Patienten konsistent war.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle 6 zeigt eine Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien an RA-, PsA- und CU-Patienten nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien, die wie folgt festgelegt sind: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allgemeine Infektionen

Rheumatoide Arthritis

In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit zweimal täglich 5 mg (insge-

samt 616 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 642 Patienten) betrug die Infektionsraten über 0–3 Monate in den Tofacitinib-Monotherapie-Gruppen 16,2% (100 Patienten) bzw. 17,9% (115 Patienten) im Vergleich zu 18,9% (23 Patienten) in der Placebogruppe (insgesamt 122 Patienten). In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit DMARD-Begleitmedikation mit zweimal täglich 5 mg (insgesamt 973 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 969 Patienten) betrug die Infektionsraten über 0–3 Monate in der Behandlungsgruppe Tofacitinib plus DMARD 21,3% (207 Patienten) bzw. 21,8% (211 Patienten) im Vergleich zu 18,4% (103 Patienten) in der Behandlungsgruppe DMARD plus Placebo (insgesamt 559 Patienten).



XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten

Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis (3,7 % bzw. 3,2 %).

Die Gesamthäufigkeit von Infektionen unter Tofacitinib in der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen (insgesamt 4.867 Patienten) betrug 46,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (43,8 bzw. 47,2 Patienten mit Ereignissen für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg). Für Patienten unter Monotherapie (insgesamt 1.750) betrug die Häufigkeit für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 48,9 bzw. 41,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Für Patienten unter DMARD-Begleittherapie (insgesamt 3.117) betrug die Häufigkeit für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 41,0 bzw. 50,3 Patientenergebnisse pro 100 Patientenjahre.

Colitis ulcerosa

In den randomisierten, 8-wöchigen Phase 2/3-Induktionsstudien betrug der Anteil an Patienten mit Infektionen in der Gruppe mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib 21,1 % (198 Patienten), im Vergleich zu 15,2 % (43 Patienten) in der Placebogruppe. In der randomisierten, 52-wöchigen Phase 3-Erhaltungsstudie betrug der Anteil an Patienten mit Infektionen in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib 35,9 % (71 Patienten) und 39,8 % (78 Patienten) in der Gruppe mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, im Vergleich zu 24,2 % (48 Patienten) in der Placebogruppe.

In der gesamten Therapieerfahrung mit Tofacitinib war die am häufigsten berichtete Infektion Nasopharyngitis, die bei 18,2 % der Patienten (211 Patienten) auftrat.

In der gesamten Therapieerfahrung mit Tofacitinib lag die Gesamthäufigkeit von Infektionen bei 60,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (49,4 % betroffene Patienten; insgesamt 572 Patienten).

Schwere Infektionen

Rheumatoide Arthritis

In den kontrollierten klinischen Studien über 6 und 24 Monate betrug die Rate schwerer Infektionen in der Monotherapie-Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib 1,7 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. In der Monotherapie-Gruppe mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib betrug die Inzidenzrate 1,6 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre, in der Placebo-Gruppe 0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre und in der MTX-Gruppe 1,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

In den Studien mit einer Dauer von 6, 12, oder 24 Monaten betrug die Inzidenzraten schwerer Infektionen in den Tofacitinib plus DMARD-Behandlungsgruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 3,6 bzw. 3,4 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre im Vergleich zu 1,7 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre in der Placebo plus DMARD-Gruppe.

In der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen betrug die Gesamthäufigkeit schwerer Infektionen unter Tofacitinib 2,4 bzw. 3,0 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die Tofacitinib-Grup-

pen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg. Die häufigsten schweren Infektionen waren Pneumonie, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Cellulitis, Gastroenteritis und Divertikulitis. Es wurden Fälle opportunistischer Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Colitis ulcerosa

Die Inzidenzraten und Arten schwerer Infektionen in den klinischen CU-Studien waren im Allgemeinen ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien in den Behandlungsgruppen mit Tofacitinib-Monotherapie berichtet wurden.

Schwere Infektionen bei älteren Patienten

Von den 4.271 Patienten, die an den RA-Studien I–VI (siehe Abschnitt 5.1) teilnahmen, waren 608 RA-Patienten 65 Jahre oder älter, darunter 85 Patienten, die 75 Jahre und älter waren. Die Häufigkeit schwerer Infektionen unter den mit Tofacitinib behandelten Patienten war in der Altersgruppe ab 65 Jahren höher als in der Altersgruppe unter 65 Jahren (4,8 bzw. 2,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Da bei älteren Patienten generell eine höhere Infektionsinzidenz vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Virusreaktivierung

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft, bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr bDMARD erhalten hatten, bei Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm³ oder bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt werden, ist das Risiko für Herpes Zoster möglicherweise erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

Lymphozyten

In den kontrollierten klinischen RA-Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengenommen, bei 0,3 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm³ und bei 1,9 % der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm³.

In der RA-Langzeit-Sicherheits-Population kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengenommen, bei 1,3 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm³ und bei 8,4 % der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm³.

Bestätigte ALC-Werte unter 750 Zellen/mm³ waren mit einem gehäuften Auftreten schwerer Infektionen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

In den klinischen CU-Studien waren ALC-Veränderungen, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Neutrophile

In den kontrollierten klinischen RA-Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengenommen, bei 0,08 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen

der ANC-Werte unter 1.000 Zellen/mm³. In keiner Patientengruppe wurden bestätigte Abnahmen der ANC unter 500 Zellen/mm³ beobachtet. Es war kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Neutropenie und dem Auftreten schwerer Infektionen zu erkennen.

In der RA-Langzeit-Sicherheits-Population stimmten Muster und Inzidenz der bestätigten ANC-Abnahmen mit den Befunden aus den kontrollierten klinischen Studien überein (siehe Abschnitt 4.4).

In den klinischen CU-Studien waren ANC-Veränderungen, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Leberenzymtests

Bestätigte Erhöhungen der Leberenzymwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normal-Grenzwerts (3× ULN, *upper limit of normal*) wurden bei RA-Patienten gelegentlich beobachtet. Bei RA-Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten führte eine Therapieanpassung, wie z. B. Dosisreduktion gleichzeitig angewandeter DMARD, eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Senkung der Tofacitinib-Dosis zu einer Abnahme oder Normalisierung der Leberenzymwerte.

Im kontrollierten Teil der RA-Monotherapie-Studie der Phase 3 (0–3 Monate, Studie I, siehe Abschnitt 5.1) wurden ALT-Anstiege oberhalb 3× ULN bei 1,65 %, 0,41 % bzw. 0 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. In dieser Studie wurden AST-Anstiege oberhalb 3× ULN bei 1,65 %, 0,41 % bzw. 0 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten.

In der RA-Monotherapie-Studie der Phase 3 (0–24 Monate, Studie VI, siehe Abschnitt 5.1), wurden ALT-Anstiege oberhalb 3× ULN bei 7,1 %, 3,0 % bzw. 3,0 % der Patienten beobachtet, die MTX, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. In dieser Studie wurden AST-Anstiege oberhalb 3× ULN bei 3,3 %, 1,6 % bzw. 1,5 % der Patienten beobachtet, die MTX, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten.

Im kontrollierten Teil der Phase 3-RA-Studien zur DMARD-Begleittherapie (0–3 Monate, Studien II–V, siehe Abschnitt 5.1) wurden ALT-Anstiege oberhalb 3× ULN bei 0,9 %, 1,24 % bzw. 1,14 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. In diesen Studien wurden AST-Anstiege oberhalb 3× ULN bei 0,72 %, 0,5 % bzw. 0,31 % der Patienten beobachtet, die Placebo, zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten.

In den RA-Langzeit-Erweiterungsstudien zur Monotherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb 3× ULN bei 1,1 % bzw. 1,4 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. AST-Anstiege oberhalb 3× ULN wurden sowohl in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch in der mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei < 1,0 % der Patienten beobachtet.

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten



In den RA-Langzeit-Erweiterungsstudien zur DMARD-Begleittherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb 3× ULN bei 1,8 % bzw. 1,6 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. AST-Anstiege oberhalb 3× ULN wurden sowohl in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch in der mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bei < 1,0 % der Patienten beobachtet.

In den klinischen CU-Studien waren Veränderungen von Leberenzymwerten, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Lipide

Erhöhungen der Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) wurden in den kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis erstmals 1 Monat nach Beginn der Tofacitinib-Therapie untersucht. Die zu diesem Zeitpunkt beobachteten Erhöhungen blieben danach stabil.

Änderungen der Lipidparameter von den Ausgangswerten bis zum jeweiligen Studienende (6–24 Monate) der kontrollierten, klinischen RA-Studien werden nachfolgend zusammengefasst:

- Der mittlere LDL-Cholesterinwert stieg im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bis Monat 12 um 15 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib um 20 %. Nach 24 Monaten stieg der LDL-Cholesterinwert im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib um 16 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib um 19 %.
- Der mittlere HDL-Cholesterinwert stieg im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bis Monat 12 um 17 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib um 18 %. Nach 24 Monaten stieg der HDL-Cholesterinwert im Studienarm mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib um 19 % und im Studienarm mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib um 20 %.

Nach dem Absetzen von Tofacitinib gingen die Lipidspiegel auf die Ausgangswerte zurück.

Die mittleren LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten und die Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1-Quotienten blieben bei den mit Tofacitinib behandelten Patienten weitgehend unverändert.

In einer kontrollierten klinischen RA-Studie konnten die erhöhten LDL-Cholesterin- und ApoB-Werte mit einer Statin-Therapie auf die Werte vor der Behandlung gesenkt werden.

In den RA-Langzeit-Sicherheits-Populationen stimmten die Erhöhungen der Lipidparameter mit den Beobachtungen in den kontrollierten klinischen Studien überein.

In den klinischen CU-Studien waren Lipidveränderungen, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung von Tofacitinib. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Pharmakokinetische Daten gesunder Probanden mit einer Einzeldosis von bis zu 100 mg lassen erwarten, dass mehr als 95 % der angewendeten Dosis innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppen: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva; ATC-Code: L04AA29

Wirkmechanismus

Tofacitinib ist ein potenter, selektiver Inhibitor der JAK-Familie. In Enzym-Assays hemmt Tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße Tyk2. Im Gegensatz dazu zeichnet sich Tofacitinib durch eine hohe Selektivität gegenüber anderen Kinasen des menschlichen Genoms aus. In menschlichen Zellen hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren, mit funktionaler Selektivität gegenüber Zytokin-Rezeptoren, deren Signalübertragung über JAK2-Dimere erfolgt. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei RA-Patienten war eine bis zu 6-monatige Tofacitinib-Behandlung mit dosisabhängigen Verringerungen der natürlichen Killerzellen (CD16/56+) verbunden, wobei maximale Verringerungen schätzungsweise etwa 8–10 Wochen nach Therapiebeginn auftraten. Nach Beendigung der Behandlung hatten sich diese Veränderungen innerhalb von 2–6 Wochen im Allgemeinen wieder

normalisiert. Die Behandlung mit Tofacitinib ging mit einem dosisabhängigen Anstieg der B-Lymphozyten einher. Die Veränderungen der Anzahl zirkulierender T-Lymphozyten und ihrer Untergruppen (CD3+, CD4+ und CD8+) waren gering und uneinheitlich.

Nach einer Langzeitbehandlung (mittlere Dauer der Tofacitinib-Behandlung ca. 5 Jahre) zeigten sich mittlere Verringerungen der T-Lymphozytenzahl (CD4+ und CD8+) gegenüber dem Ausgangswert von 28 % bzw. 27 %. Im Gegensatz zur beobachteten Abnahme nach der kurzzeitigen Dosierung erhöhte sich die Anzahl der natürlichen Killerzellen (CD16/56+) gegenüber dem Ausgangswert im Mittel um 73 %. Die CD19+ B-Zellzahlen zeigten nach der Langzeitbehandlung mit Tofacitinib keinen weiteren Anstieg. All diese Veränderungen der Lymphozyten-Untergruppen kehrten nach zeitweiser Unterbrechung der Behandlung auf den Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen schweren oder opportunistischen Infektionen oder Herpes Zoster und den Zellzahlen der Lymphozyten-Untergruppen (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich der Überwachung der absoluten Lymphozytenzahl).

Veränderungen der IgG-, IgM- und IgA-Serumspiegel waren bei RA-Patienten nach 6-monatiger Tofacitinib-Behandlung gering, nicht dosisabhängig und ähnlich wie unter Placebo, was auf das Fehlen einer systemischen humoralen Suppression schließen lässt.

Nach Beginn der Behandlung mit Tofacitinib wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ein rascher Abfall des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum festgestellt, der während der weiteren Behandlung bestehen blieb. Die unter Tofacitinib beobachteten Veränderungen des CRP normalisieren sich innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung nicht vollständig, was eine im Vergleich zur Halbwertszeit längere Dauer der pharmakodynamischen Wirkung hindeutet.

Impfstoff-Studien

In einer kontrollierten klinischen Studie mit RA-Patienten, die die Behandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib oder Placebo begannen, war das Ansprechen auf die Impfung mit Grippeimpfstoff in beiden Gruppen ähnlich: 57 % Tofacitinib und 62 % Placebo. Für die Impfung mit Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoff war das Ansprechen wie folgt: 32 % bei Patienten, die Tofacitinib und MTX erhielten, 62 % unter Tofacitinib-Monotherapie, 62 % unter MTX-Monotherapie und 77 % unter Placebo. Die klinische Relevanz dieser Daten ist nicht bekannt, jedoch lieferte eine separate Impfstoff-Studie mit Grippe- und Pneumokokkenpolysaccharid-Impfstoffen bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib ähnliche Ergebnisse.

Es wurde eine kontrollierte Studie an Patienten mit rheumatoider Arthritis und unter MTX-Basistherapie durchgeführt, in der die Patienten 2 bis 3 Wochen vor Einleitung einer 12-wöchigen Behandlung mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oder Placebo mit einem attenuierten Lebendimpfstoff (Zostavax®) immunisiert wurden. Nach



XELJANZ[®] 5 mg / 10 mg Filmtabletten

6 Wochen wurden sowohl bei den mit Tofacitinib als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten humorale und zellvermittelte Immunantworten auf VZV nachgewiesen. Diese Immunantworten ähnelten denen, die bei gesunden Probanden im Alter ab 50 Jahren beobachtet wurden. Bei einem Patienten ohne Varizella-Infektion in der Vorgeschichte und ohne Varizella-Antikörper bei Studienbeginn wurde 16 Tage nach der Impfung eine Ausbreitung des Vakzinstamms festgestellt. Tofacitinib wurde abgesetzt und der Patient erholte sich nach der Behandlung mit Standarddosen eines antiviralen Arzneimittels. Dieser Patient zeigte anschließend eine robuste, wenn auch verzögerte humorale und zellvermittelte Immunantwort auf den Impfstoff (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib wurden in 6 randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studien bei über 18 Jahre alten Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, diagnostiziert nach den Kriterien des American

College of Rheumatology (ACR), untersucht. Tabelle 7 enthält Informationen über das jeweilige Studiendesign und die Populationsmerkmale.

Klinisches Ansprechen

ACR-Ansprechrates

In Tabelle 8 werden die prozentualen Anteile der mit Tofacitinib behandelten Patienten aufgeführt, die in den Studien ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start und ORAL Strategy eine Ansprechrate von ACR20, ACR50 und ACR70 erreichten. In allen Studien zeigten die mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten nach 3 und 6 Monaten im Vergleich zu den mit Placebo (oder MTX in der Studie ORAL Start) behandelten Patienten statistisch signifikante ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten.

Während des Verlaufs der Studie ORAL Strategy sprachen in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib + MTX numerisch ähnlich viele Patienten auf die Behandlung an wie in der Gruppe mit 40 mg Adalimumab + MTX. In beiden Gruppen war die Anzahl der Responder numerisch

höher als in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Der Behandlungseffekt war unabhängig vom Rheumafaktorstatus, Alter, Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit oder vom Krankheitsstatus bei den Patienten vergleichbar. Der Zeitraum bis zum Einsetzen der Wirkung war kurz (in den Studien ORAL Solo, ORAL Sync und ORAL Step lediglich 2 Wochen) und der Grad des Ansprechens stieg mit der Dauer der Behandlung weiter an. Wie für das ACR-Ansprechen insgesamt bei den mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten, wurden in allen Studien durchweg auch Verbesserungen der Einzelkomponenten des ACR-Ansprechens (Anzahl der berührungsempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Gesamtbeurteilung durch Patient und Arzt, Behinderungsindex, Schmerzbeurteilung und CRP) gegenüber dem Ausgangswert und im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder einen anderen DMARD erhalten hatten, festgestellt.

DAS28-4(ESR)-Ansprechrates

Die Patienten der Phase 3-Studien hatten vor Behandlungsbeginn einen mittleren

Tabelle 7: Klinische Studien der Phase 3 mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Studien	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiv ^a	MTX-IR
Kontrolle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Begleittherapie	Keine ^b	csDMARDs	MTX	MTX	MTX	Keine ^b	3 parallele Studienarme: • Tofacitinib-Monotherapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Hauptmerkmale	Monotherapie	Verschiedene csDMARDs	Wirkstoff-Kontrolle (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monotherapie, Wirkstoffvergleich (MTX), Röntgen	Tofacitinib mit und ohne MTX im Vergleich zu ADA mit MTX
Anzahl der behandelten Patienten	610	792	717	797	399	956	1.146
Gesamtstudiendauer	6 Monate	1 Jahr	1 Jahr	2 Jahre	6 Monate	2 Jahre	1 Jahr
Ko-primäre Wirksamkeits-Endpunkte ^c	Monat 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (ESR) < 2,6	Monat 6: ACR20 DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 6: ACR20 DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 6: ACR20 mTSS DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (ESR) < 2,6	Monat 6: mTSS ACR70	Monat 6: ACR50
Zeitpunkt der obligatorischen Umstellung von Placebo auf zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib	Monat 3	Monat 6 (Placebo-Patienten mit einem Rückgang der Anzahl geschwollener und schmerzempfindlicher Gelenke von < 20 % wurden nach 3 Monaten auf Tofacitinib umgestellt)			Monat 3	N. z.	N. z.

a. ≤ 3 wöchentliche Dosen (MTX-naiv)

b. Malariamittel waren zulässig.

c. Ko-primäre Endpunkte: mittlere mTSS-Änderung gegenüber Ausgangswert; Anteil der Patienten, die ACR-Ansprechraten von 20 oder 70 erreichten; mittlere HAQ-DI-Änderung gegenüber Ausgangswert; Anteil der Patienten, die einen DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) erreichten.

mTSS = modifizierter Sharp-Gesamtscore (modified Total Sharp Score), ACR20(70) = American College of Rheumatology ≥ 20 % (≥ 70 %) Verbesserung, DAS28 = Krankheits-Aktivitäts-Score (Disease Activity Score) für 28 Gelenke, ESR = Erythrozyten-Sedimentationsrate, HAQ-DI = Fragebogen zu Erfassung des Behinderungsgrads (Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD = Krankheitsverändernder antirheumatischer Wirkstoff (disease-modifying antirheumatic drug), IR = Patienten mit unzureichendem Ansprechen (inadequate responder), csDMARD = konventioneller synthetischer DMARD, TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor, N. z. = nicht zutreffend, ADA = Adalimumab, MTX = Methotrexat.

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten



Krankheits-Aktivitäts-Score (DAS28-4[ESR]) von 6,1–6,7. Nach 3 Monaten wurden signifikante Verringerungen des DAS28-4(ESR) gegenüber dem Ausgangswert (mittlere Verbesserung) von 1,8–2,0 bzw. 1,9–2,2 bei den mit zweimal täglich 5 mg und 10 mg behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (0,7–1,1) festgestellt. Der Anteil der Patienten mit einer klinischen Remission entsprechenden DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) in den Studien ORAL Step, ORAL Sync und ORAL Standard wird in Tabelle 9 dargestellt.

Röntgenologisches Ansprechen

In den Studien ORAL Scan und ORAL Start wurde die Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden röntgenologisch beurteilt und als mittlere Änderung des mTSS und dessen Komponenten, d. h. Erosions- und Gelenkspaltverengungs-Score (JSN), gegenüber dem Ausgangswert nach 6 und 12 Monaten ausgedrückt.

In der Studie ORAL Scan führte die Behandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib plus MTX nach 6 und 12 Monaten zu einer signifikant stärkeren Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden als die Behandlung mit Placebo plus MTX. Bei einer Dosis von zweimal täglich 5 mg Tofacitinib plus MTX zeigten sich ähnliche Wirkungen auf die mittlere Progression struktureller Gelenkschäden (statistisch nicht signifikant). Die Analyse des Erosions- und JSN-Scores stimmte mit den Gesamtergebnissen überein.

In der Gruppe Placebo plus MTX wurde bei 78 % der Patienten nach 6 Monaten keine röntgenologische Progression verzeichnet (Änderung des mTSS weniger oder gleich 0,5). Bei den mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib (plus MTX) behandelten Patienten war dieser Anteil mit 89 % bzw. 87 % signifikant höher als in der Placebo plus MTX-Gruppe.

In der Studie ORAL Start führt die Tofacitinib-Monotherapie nach 6 und 12 Monaten zu einer signifikant stärkeren Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden als bei MTX (siehe Tabelle 10), wobei diese Hemmung bis Monat 24 beibehalten wurde. Die Analysen der Erosions- und JSN-Scores stimmten mit den Gesamtergebnissen überein.

In der MTX-Gruppe zeigte sich bei 70 % der Patienten nach 6 Monaten keine röntgenologische Progression. Bei den mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten war dieser Anteil mit 83 % bzw. 90 % signifikant höher als in der MTX-Gruppe.

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Tofacitinib allein oder in Kombination mit MTX führte zu Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, die mit dem HAQ-DI beurteilt wurde. Im Vergleich zu Placebo hatte sich bei Patienten, die zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib erhielten, die körperliche Funktionsfähigkeit in Monat 3 (Studien ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard und ORAL Step) und Mo-

Tabelle 8: Anteil (%) der Patienten mit ACR-Ansprechen

ORAL Solo: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD					
Endpunkt	Zeitpunkt	Placebo n = 122	2 x täglich 5 mg Tofacitinib- Monotherapie n = 241	2 x täglich 10 mg Tofacitinib- Monotherapie n = 243	
ACR20	Monat 3	26	60***	65***	
	Monat 6	N. z.	69	71	
ACR50	Monat 3	12	31***	37***	
	Monat 6	N. z.	42	47	
ACR70	Monat 3	6	15*	20***	
	Monat 6	N. z.	22	29	
ORAL Sync: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD					
Endpunkt	Zeitpunkt	Placebo + DMARD n = 158	2 x täglich 5 mg Tofacitinib + DMARD n = 312	2 x täglich 10 mg Tofacitinib + DMARD n = 315	
ACR20	Monat 3	27	56***	63***	
	Monat 6	31	53***	57***	
	Monat 12	N. z.	51	56	
ACR50	Monat 3	9	27***	33***	
	Monat 6	13	34***	36***	
	Monat 12	N. z.	33	42	
ACR70	Monat 3	2	8**	14***	
	Monat 6	3	13***	16***	
	Monat 12	N. z.	19	25	
ORAL Standard: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX					
Endpunkt	Zeitpunkt	Placebo n = 105	2 x täglich Tofacitinib + MTX 5 mg n = 198	10 mg n = 197	Alle 2 Wochen 40 mg Adalimumab + MTX n = 199
ACR20	Monat 3	26	59***	57***	56***
	Monat 6	28	51***	51***	46**
	Monat 12	N. z.	48	49	48
ACR50	Monat 3	7	33***	27***	24***
	Monat 6	12	36***	34***	27**
	Monat 12	N. z.	36	36	33
ACR70	Monat 3	2	12**	15***	9*
	Monat 6	2	19***	21***	9*
	Monat 12	N. z.	22	23	17
ORAL Scan: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX					
Endpunkt	Zeitpunkt	Placebo + MTX n = 156	2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 316	2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX n = 309	
ACR20	Monat 3	27	55***	66***	
	Monat 6	25	50***	62***	
	Monat 12	N. z.	47	55	
	Monat 24	N. z.	40	50	
ACR50	Monat 3	8	28***	36***	
	Monat 6	8	32***	44***	
	Monat 12	N. z.	32	39	
	Monat 24	N. z.	28	40	
ACR70	Monat 3	3	10**	17***	
	Monat 6	1	14***	22***	
	Monat 12	N. z.	18	27	
	Monat 24	N. z.	17	26	

Fortsetzung auf Seite 11



XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten

nat 6 (Studien ORAL Sync und ORAL Standard) relativ zum Ausgangswert signifikant stärker gebessert. In den Studien ORAL Solo und ORAL Sync waren bei Patienten, die zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib erhielten, bereits in Woche 2 signifikant größere Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber Placebo festzustellen. Die HAQ-DI-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in den Studien ORAL Standard, ORAL Step und ORAL Sync sind in Tabelle 11 dargestellt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des SF-36 (Short Form Health Survey) ermittelt. In den Studien ORAL Solo, ORAL Scan und ORAL Step zeigten die mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in allen 8 Domänen des SF-36 und den beiden Summenskalen (Physical Component Summary, Mental Component Summary) nach 3 Monaten eine signifikant größere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der Studie ORAL Scan wurden die mittleren Verbesserungen der mit Tofacitinib behandelten Patienten im SF-36 über 12 Monate aufrechterhalten.

Die Verbesserung in Bezug auf den Parameter „Abgeschlagenheit“ wurde in allen Studien nach 3 Monaten nach der FACIT-F-Skala (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) bewertet. In allen 5 Studien zeigten die mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo signifikant größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert hinsichtlich Abgeschlagenheit. In der Studie ORAL Standard und ORAL Scan wurden die mittleren Verbesserungen der mit Tofacitinib behandelten Patienten im SF-36 über 12 Monate aufrechterhalten.

Die Verbesserung der Schlafqualität wurde anhand der Sleep Problems Index I und II-Skalen des MOS-Sleep-Fragebogens (Medical Outcomes Study Sleep) in allen Studien in Monat 3 beurteilt. In den Studien ORAL Sync, ORAL Standard und ORAL Scan zeigten die mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in beiden Skalen signifikant größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert. In den Studien ORAL Standard und ORAL Scan wurden die mittleren Verbesserungen der mit Tofacitinib behandelten Patienten über 12 Monate aufrechterhalten.

Dauerhaftigkeit des klinischen Ansprechens

Die Dauerhaftigkeit der Wirkung wurde anhand der Ansprechraten ACR20, ACR50 und ACR70 in Studien mit einer Dauer von bis zu 2 Jahren bewertet. Die mittleren HAQ-DI- und DAS28-4(ESR)-Änderungen wurden in beiden Tofacitinib-Behandlungsgruppen bis zum Ende der Studien aufrechterhalten.

Belege für die dauerhafte Wirksamkeit der Tofacitinib-Behandlung über bis zu 7 Jahre ergeben sich auch aus den Daten von 2 offenen, Langzeit-Nachbeobachtungsstudien (eine davon abgeschlossen, die andere noch laufend).

Fortsetzung Tabelle 8

ORAL Step: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitor				
Endpunkt	Zeitpunkt	Placebo + MTX n = 132	2 × täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 133	2 × täglich 10 mg Tofacitinib + MTX n = 134
ACR20	Monat 3	24	41*	48***
	Monat 6	N.z.	51	54
ACR50	Monat 3	8	26***	28***
	Monat 6	N.z.	37	30
ACR70	Monat 3	2	14***	10*
	Monat 6	N.z.	16	16
ORAL Start: MTX-naive Patienten				
Endpunkt	Zeitpunkt	MTX n = 184	2 × täglich 5 mg Tofacitinib- Monotherapie n = 370	2 × täglich 10 mg Tofacitinib- Monotherapie n = 394
ACR20	Monat 3	52	69***	77***
	Monat 6	51	71***	75***
	Monat 12	51	67**	71***
	Monat 24	42	63***	64***
ACR50	Monat 3	20	40***	49***
	Monat 6	27	46***	56***
	Monat 12	33	49**	55***
	Monat 24	28	48***	49***
ACR70	Monat 3	5	20***	26***
	Monat 6	12	25***	37***
	Monat 12	15	28**	38***
	Monat 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX				
Endpunkt	Zeitpunkt	2 × täglich 5 mg Tofacitinib n = 384	2 × täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 376	Adalimumab + MTX n = 386
ACR20	Monat 3	62,50	70,48†	69,17
	Monat 6	62,84	73,14†	70,98
	Monat 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Monat 3	31,51	40,96†	37,31
	Monat 6	38,28	46,01†	43,78
	Monat 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Monat 3	13,54	19,41†	14,51
	Monat 6	18,23	25,00†	20,73
	Monat 12	21,09	28,99†	25,91

* p < 0,05

** p < 0,001

***p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo (im Vergleich zu MTX bei ORAL Start)

† p < 0,05 – Tofacitinib 5 mg + MTX im Vergleich zu Tofacitinib 5 mg bei ORAL Strategy (normale p-Werte ohne Mehrfachvergleichskorrektur)

n = Anzahl der untersuchten Probanden, ACR20/50/70 = Verbesserung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology um ≥ 20, 50, 70 %, N.z. = nicht zutreffend, MTX = Methotrexat.

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten



Tabelle 9: Anteil (%) der Patienten mit einer Remission nach 3 und 6 Monaten von DAS28-4(ESR) < 2,6

	Zeitpunkt	n	%
ORAL Step: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitor			
2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX	Monat 3	133	6
2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX	Monat 3	134	8*
Placebo + MTX	Monat 3	132	2
ORAL Sync: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD			
2 x täglich 5 mg Tofacitinib	Monat 6	312	8*
2 x täglich 10 mg Tofacitinib	Monat 6	315	11***
Placebo	Monat 6	158	3
ORAL Standard: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX			
2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX	Monat 6	198	6*
2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX	Monat 6	197	11***
Alle 2 Wochen 40 mg Adalimumab subkutan + MTX	Monat 6	199	6*
Placebo + MTX	Monat 6	105	1

* p < 0,05, ***p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo, n = Anzahl der untersuchten Probanden, DAS28 = Disease Activity Scale 28 Gelenke, ESR = Erythrozyten-Sedimentationsrate.

Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib wurden in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien an erwachsenen Patienten mit aktiver PsA (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 schmerzempfindliche Gelenke) untersucht. Die Patienten mussten beim Screening-Termin eine aktive Psoriasis vulgaris aufweisen. In beiden Studien waren die primären Endpunkte die ACR20-Ansprechraten und die HAQ-DI-Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Monat 3.

In der Studie PsA-I (OPAL BROADEN) wurden 422 Patienten mit vorhergehendem unzureichendem Ansprechen (wegen fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit) auf ein csDMARD (MTX bei 92,7% der Patienten) untersucht. 32,7% der Patienten in dieser Studie hatten zuvor auf > 1 csDMARD

oder 1 csDMARD und ein gezieltes synthetisches DMARD (*targeted synthetic DMARD*, tsDMARD) unzureichend angesprochen. In OPAL BROADEN war eine vorhergehende Behandlung mit einem TNF-Inhibitor nicht erlaubt. Für alle Patienten war eine Begleittherapie mit 1 csDMARD verpflichtend; 83,9% der Patienten erhielten begleitend MTX, 9,5% der Patienten erhielten begleitend Sulfasalazin und 5,7% der Patienten erhielten begleitend Leflunomid. Die mediane Dauer der PsA-Erkrankung betrug 3,8 Jahre. Bei Studienbeginn hatten 79,9% der Patienten eine Enthesitis und 56,2% eine Daktylitis. Auf Tofacitinib randomisierte Patienten erhielten 12 Monate lang Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich. Auf Placebo randomisierte Patienten wurden in Monat 3 verblindet auf Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal

täglich umgestellt und bis Monat 12 behandelt. Auf Adalimumab randomisierte Patienten (aktiver Kontrollarm) erhielten 12 Monate lang alle 2 Wochen 40 mg subkutan.

In der Studie PsA-II (OPAL BEYOND) wurden 394 Patienten untersucht, bei denen ein TNF-Inhibitor wegen fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgesetzt worden war. 36,0% der Patienten hatten zuvor auf > 1 bDMARD unzureichend angesprochen. Für alle Patienten war eine Begleittherapie mit 1 csDMARD verpflichtend. 71,6% der Patienten erhielten begleitend MTX, 15,7% der Patienten erhielten begleitend Sulfasalazin und 8,6% der Patienten erhielten begleitend Leflunomid. Die mediane Dauer der PsA-Erkrankung betrug 7,5 Jahre. Bei Studienbeginn hatten 80,7% der Patienten eine Enthesitis und 49,2% eine Daktylitis. Auf Tofacitinib randomisierte Patienten erhielten 6 Monate lang Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich. Auf Placebo randomisierte Patienten wurden in Monat 3 verblindet auf Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umgestellt und bis Monat 6 behandelt.

Krankheitszeichen und Symptome

Gemäß der Beurteilung mittels der ACR20-Kriterien für das Ansprechen im Vergleich zu Placebo in Monat 3 führte die Behandlung mit Tofacitinib zu einer signifikanten Verbesserung einiger Krankheitszeichen und Symptome der PsA. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für wichtige untersuchte Endpunkte sind in Tabelle 12 dargestellt.

Sowohl TNF-Inhibitor-naive Patienten als auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren, die mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich behandelt wurden, wiesen in Monat 3 signifikant höhere ACR20-Ansprechraten im Vergleich zu Placebo auf. Auswertungen in Bezug auf Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Ausgangs-Krankheitsaktivität und PsA-Subtyp erbrachten keine Unterschiede hinsichtlich

Tabelle 10: Röntgenologische Änderungen nach 6 und 12 Monaten

	ORAL Scan: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX				
	Placebo + MTX n = 139 Mittelwert (SA) ^a	2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 277 Mittelwert (SA) ^a	2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX Mittlere Differenz gegenüber Placebo ^b (KI)	2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX n = 290 Mittelwert (SA) ^a	2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX Mittlere Differenz gegenüber Placebo ^b (KI)
mTSS ^c					
Ausgangswert	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Monat 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8; 0,0)
Monat 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: MTX-naive Patienten				
	MTX n = 168 Mittelwert (SA) ^a	2 x täglich 5 mg Tofacitinib n = 344 Mittelwert (SA) ^a	2 x täglich 5 mg Tofacitinib Mittlere Differenz gegenüber MTX ^d (KI)	2 x täglich 10 mg Tofacitinib n = 368 Mittelwert (SA) ^a	2 x täglich 10 mg Tofacitinib Mittlere Differenz gegenüber MTX ^d (KI)
mTSS ^c					
Ausgangswert	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Monat 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Monat 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

^a SA = Standardabweichung

^b Differenz zwischen den Quadratmittelwerten Tofacitinib minus Placebo (95% KI = 95% Konfidenzintervall)

^c Die Daten für Monat 6 und 12 sind mittlere Änderungen gegenüber dem Ausgangswert.

^d Differenz zwischen den Quadratmittelwerten Tofacitinib minus MTX (95% KI = 95% Konfidenzintervall)



XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten

Tabelle 11: Änderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Ausgangswert für HAQ-DI nach 3 Monaten

Placebo + MTX	Tofacitinib zweimal täglich 5 mg + MTX	Tofacitinib zweimal täglich 10 mg + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: Unzureichendes Ansprechen auf MTX			
n = 96	n = 185	n = 183	n = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitor			
n = 118	n = 117	n = 125	N. z.
-0,18	-0,43***	-0,46***	N. z.
Placebo + DMARD	Tofacitinib zweimal täglich 5 mg + DMARD	Tofacitinib zweimal täglich 10 mg + DMARD	
ORAL Sync: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD			
n = 147	n = 292	n = 292	N. z.
-0,21	-0,46***	-0,56***	N. z.

*** p < 0,0001, Tofacitinib im Vergleich zu Placebo + MTX, KQ = kleinste Quadrate, n = Anzahl der Patienten, QOW = jede zweite Woche, n. z. = nicht zutreffend, HAQ-DI = Fragebogen zur Erfassung des Behinderungsgrads (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

des Ansprechens auf Tofacitinib. Die Anzahl der Patienten mit Arthritis mutilans oder axialer Beteiligung war zu gering, um eine aussagekräftige Bewertung zu erlauben. Unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich wurden im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante ACR20-Ansprechraten in beiden Studien bereits in Woche 2 (erste Beurteilung nach der Eingangsuntersuchung) beobachtet.

In OPAL BROADEN wurde ein Ansprechen im Sinne einer minimalen Krankheitsaktivität (*Minimal Disease Activity*, MDA) bei jeweils 26,2% der Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, 25,5% der Patienten unter Adalimumab und 6,7% der Patienten unter Placebo in Monat 3 erreicht (Behandlungsdifferenz Tofacitinib 5 mg zweimal täglich gegenüber Placebo 19,5% [95%-KI: 9,9; 29,1]). In OPAL BEYOND erreichten jeweils 22,9% und 14,5% der mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich bzw. Placebo behandelten Patienten eine MDA, eine nominale statistische Signifikanz wurde jedoch unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich nicht erreicht (Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo 8,4% [95%-KI: -1,0; 17,8] in Monat 3).

Röntgenologisches Ansprechen

In der Studie OPAL BROADEN wurde die Progression struktureller Gelenkschäden röntgenologisch mittels modifiziertem Sharpvan der Heijde-Gesamtscore (*modified Total Sharp Score*, mTSS) beurteilt und der Anteil der Patienten mit röntgenologischer Progression (mTSS-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 0,5) in Monat 12 ermittelt. In Monat 12 wiesen 96% der Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und 98% der Patienten unter Adalimumab, 40 mg subkutan alle 2 Wochen, keine röntgenologische Progression auf (mTSS-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert kleiner oder gleich 0,5).

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde mittels HAQ-DI gemessen.

Im Vergleich zu Placebo zeigten Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich eine deutlichere Verbesserung (p ≤ 0,05) der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert in Monat 3 (siehe Tabelle 13).

Die HAQ-DI-Responder-Rate (Ansprechen definiert als Verringerung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 0,35) in Monat 3 in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND lag bei Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich bei 53% bzw. 50%, bei Patienten unter Placebo bei 31% bzw. 28% und bei Patienten unter Adalimumab 40 mg subkutan alle 2 Wochen bei 53% (nur OPAL BROADEN).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem SF-36v2 bewertet, Fatigue mit dem FACIT-F. Im Vergleich zu Placebo zeigten Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND eine deutlichere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die Domäne des SF-36v2 für die körperliche Funktionsfähigkeit, die Summenskala des SF-36v2 für die körperliche Komponente und die FACIT-F-Scores in Monat 3 (nominaler p-Wert ≤ 0,05). Verbesserungen gegenüber den Ausgangswerten des SF-36v2 und FACIT-F wurden bis Monat 6 (OPAL BROADEN und OPAL BEYOND) und Monat 12 (OPAL BROADEN) aufrechterhalten.

Im Vergleich zu Placebo zeigten Patienten unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND eine deutlichere Verbesserung der Arthritis-Schmerzen (Messung auf einer visuellen Analogskala von 0–100) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 2 (erste Beurteilung nach der Eingangsuntersuchung) bis Monat 3 (nominaler p-Wert ≤ 0,05).

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score 6–12, endoskopi-

scher Subscore ≥ 2 und Subscore für Rektalblutungen ≥ 1) wurden in 3 multizentrischen, doppelblind-randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien untersucht: 2 identische Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2), gefolgt von 1 Studie zur Erhaltungstherapie (OCTAVE Sustain). In die Studien aufgenommen wurden Patienten, bei denen mindestens 1 konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder ein TNF-Inhibitor, versagt hatten. Eine gleichzeitige Behandlung mit oral angewendeten Aminosalicylaten und Kortikosteroiden (Tageshöchstosis 25 mg Prednison oder Äquivalent) in gleichbleibender Dosierung waren zulässig. Kortikosteroide mussten innerhalb von 15 Wochen nach Eintritt in die Erhaltungsstudie ausschließlich abgesetzt werden. Tofacitinib wurde als Monotherapie bei CU angewendet (d. h. ohne gleichzeitige Anwendung von Biologika und Immunosuppressiva).

Tabelle 14 enthält weitere Informationen über das jeweilige Studiendesign und die Populationsmerkmale.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib wurden zusätzlich in einer offenen Langzeit-Erweiterungsstudie untersucht (OCTAVE Open). Patienten, die eine der Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2) abgeschlossen hatten, jedoch kein klinisches Ansprechen erreichten, oder Patienten, die die Erhaltungsstudie (OCTAVE Sustain) abgeschlossen oder diese aufgrund eines Therapieversagens vorzeitig abgebrochen hatten, kamen für die Teilnahme an OCTAVE Open infrage. Patienten aus OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2, die nach 8 Wochen in OCTAVE Open kein klinisches Ansprechen erzielten, mussten die Teilnahme an der OCTAVE Open beenden. Kortikosteroide mussten beim Eintritt in OCTAVE Open ebenfalls ausgeschlichen werden.

Wirksamkeitsdaten aus den Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2)

Primärer Endpunkt in OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2 war der Anteil an Patienten in Remission in Woche 8. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds in Woche 8. Remission wurde als klinische Remission (Gesamt-Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und einem Subscore von 0 für Rektalblutungen definiert. Eine Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds wurde als endoskopischer Subscore von 0 oder 1 definiert.

In beiden Studien erreichten in Woche 8 signifikant mehr Patienten unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib eine Remission, eine Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds und ein klinisches Ansprechen im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 15).

Die Wirksamkeitsergebnisse basierend auf den endoskopischen Befunden der Prüfstellen stimmten mit den Ergebnissen der zentralen endoskopischen Auswertung überein.

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten



Tabelle 12: Anteil (%) der PsA-Patienten mit klinischem Ansprechen und mittlerer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND

Behandlungsgruppe	Unzureichendes Ansprechen auf konventionelle synthetische DMARD ^a (TNFi-naiv)			Unzureichendes Ansprechen auf TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich	Adalimumab 40 mg s.c. q2w	Placebo	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Monat 3	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
Monat 6	n. a.	59 %	64 %	n. a.	60 %
Monat 12	n. a.	68 %	60 %	–	–
ACR50					
Monat 3	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
Monat 6	n. a.	38 %	42 %	n. a.	38 %
Monat 12	n. a.	45 %	41 %	–	–
ACR70					
Monat 3	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
Monat 6	n. a.	18 %	30 %	n. a.	21 %
Monat 12	n. a.	23 %	29 %	–	–
ΔLEI ^f					
Monat 3	–0,4	–0,8	–1,1 [*]	–0,5	–1,3 [*]
Monat 6	n. a.	–1,3	–1,3	n. a.	–1,5
Monat 12	n. a.	–1,7	–1,6	–	–
ΔDSS ^f					
Monat 3	–2,0	–3,5	–4,0	–1,9	–5,2 [*]
Monat 6	n. a.	–5,2	–5,4	n. a.	–6,0
Monat 12	n. a.	–7,4	–6,1	–	–
PASI75 ^g					
Monat 3	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Monat 6	n. a.	46 %	55 %	n. a.	34 %
Monat 12	n. a.	56 %	56 %	–	–

* Nominaler p-Wert ≤ 0,05, ** nominaler p-Wert ≤ 0,001, *** nominaler p-Wert < 0,0001 für aktive Behandlung im Vergleich zu Placebo in Monat 3.

Abkürzungen: BSA = Körperoberfläche (*body surface area*), ΔLEI = Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Leeds-Enthesitis-Index, ΔDSS = Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Daktylitis Severity Score, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology ≥ 20 %, 50 %, 70 % Verbesserung, csDMARD = konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug*), N = Anzahl randomisierter und behandelter Patienten, n. a. = nicht anwendbar, da Daten für die Placebo-Behandlung über Monat 3 hinaus wegen der Umstellung auf Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich nicht vorhanden sind, s.c. q2w = subkutan 1× alle 2 Wochen, TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor, PASI = Psoriasis Area and Severity Index (Index für Ausdehnung und Schweregrad der Psoriasis), PASI75 = ≥ 75 % Verbesserung des PASI.

^a Unzureichendes Ansprechen auf mindestens 1 csDMARD aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit

^b Unzureichendes Ansprechen auf mindestens 1 TNFi aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit

^c OPAL BEYOND hatte eine Dauer von 6 Monaten.

^d Erreichen einer globalen statistischen Signifikanz bei $p \leq 0,05$ gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren

^e Erreichen einer statistischen Signifikanz innerhalb der ACR-Gruppe (ACR50 und ACR70) bei $p \leq 0,05$ gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren

^f Bei Patienten mit Ausgangswert > 0

^g Bei Patienten mit Ausgangs-BSA ≥ 3 % und PASI > 0

In beiden Untergruppen von Patienten mit oder ohne vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen erreichte in Woche 8 ein größerer Anteil von Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib behandelt wurden, eine Remission und Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds als unter Placebo. Der Unterschied zwischen den Therapien war in den 2 Untergruppen konsistent (Tabelle 16).

Bereits in Woche 2, dem ersten geplanten Studientermin, sowie bei jedem Termin danach wurden signifikante Unterschiede zwischen zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und Placebo in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Rektalblutungen, Stuhlfrequenz und partiellem Mayo-Score festgestellt.

Studie zur Erhaltungstherapie (OCTAVE Sustain)

Patienten, die eine der Induktionsstudien über 8 Wochen abgeschlossen und klinisch angesprochen hatten, wurden für die Studie OCTAVE Sustain erneut randomisiert. Zu Beginn von OCTAVE Sustain befanden sich 179 von 593 Patienten (30,2 %) in Remission.

Primärer Endpunkt von OCTAVE Sustain war der Anteil an Patienten in Remission in Woche 52. Die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit Verbesserung des endoskopischen Erscheinungsbilds in Woche 52 und der Anteil an Patienten mit anhaltender Kortikosteroid-freier Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission zu Beginn der Studie OCTAVE Sustain.

Ein signifikant größerer Anteil an Patienten sowohl in der Behandlungsgruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erreichte in Woche 52 im Vergleich zu Placebo die folgenden Endpunkte: Remission, Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds, Anhalten des klinischen Ansprechens, Remission bei Patienten in Remission bei Studienbeginn und anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn (siehe Tabelle 17).

In beiden Untergruppen von Patienten mit oder ohne vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen erreichte ein größerer Anteil von Patienten, die entweder mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib behandelt wurden, in Woche 52 der Studie OCTAVE Sustain im Vergleich zu Placebo die folgenden Endpunkte: Remission, Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds oder anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn (siehe Tabelle 18). Die Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo war in der Untergruppe von Patienten ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen unter zweimal täglich 5 mg und 10 mg Tofacitinib ähnlich. In der Untergruppe von Patienten mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen war die beobachtete Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo unter zweimal



XELJANZ[®] 5 mg / 10 mg Filmtabletten

Tabelle 13: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des HAQ-DI in den PsA-Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND

Behandlungsgruppe	Veränderung der Quadratmittelwerte gegenüber dem Ausgangswert des HAQ-DI				
	Unzureichendes Ansprechen auf konventionelle synthetische DMARD ^a (TNFi-naiv)			Unzureichendes Ansprechen auf TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich	Adalimumab 40 mg s.c. q2w	Placebo	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich
N	104	107	106	131	129
Monat 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Monat 6	n. a.	-0,45	-0,43	n. a.	-0,44
Monat 12	n. a.	-0,54	-0,45	n. a.	n. a.

* Nominaler p-Wert $\leq 0,05$, *** nominaler p-Wert $< 0,0001$ für aktive Behandlung im Vergleich zu Placebo in Monat 3.

Abkürzungen: DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (*disease-modifying antirheumatic drug*), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, N = Gesamtanzahl Patienten in der statistischen Analyse, s.c. q2w = subkutan 1x alle 2 Wochen, TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor.

- ^a Unzureichendes Ansprechen auf mindestens ein konventionelles synthetisches DMARD (csDMARD) aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit
^b Unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor (TNFi) aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit
^c Erreichen einer globalen statistischen Signifikanz bei $p \leq 0,05$ gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren

Tabelle 14: Klinische Studien der Phase 3 mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib bei Patienten mit CU

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Behandlungsgruppen (Randomisierungsverhältnis)	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich Placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich Placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich Tofacitinib 10 mg zweimal täglich Placebo (1:1:1)
Anzahl aufgenommener Patienten	598	541	593
Dauer der Studie	8 Wochen	8 Wochen	52 Wochen
Primärer Wirksamkeitsendpunkt	Remission	Remission	Remission
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkte	Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds	Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds	Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission bei Patienten in Remission bei Studienbeginn
Vorhergehendes TNFi-Versagen	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Vorhergehendes Versagen eines Kortikosteroids	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Vorhergehendes Versagen eines Immunsuppressivums	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Kortikosteroid-Anwendung bei Studienbeginn	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Abkürzungen: TNFi = Tumornekrosefaktor-Inhibitor, CU = Colitis ulcerosa

täglich 10 mg Tofacitinib in Bezug auf den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte um 9,7–16,7 Prozentpunkte numerisch größer als unter zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

Der Anteil an Patienten in beiden Tofacitinib-Gruppen mit Behandlungsversagen war zu allen Zeitpunkten und bereits in Woche 8, dem ersten Zeitpunkt für die Beurteilung des Behandlungsversagens, niedriger als unter Placebo (siehe Abbildung 2).

Ergebnisse in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2) zeigte sich im Vergleich zu Placebo unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib eine stärkere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die beiden Summenskalen Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) sowie in Bezug auf alle 8 Domänen des SF-36. In der Erhaltungsstudie (OCTAVE Sustain) wurde unter zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib in den Wochen 24 und 52 eine bessere Aufrechterhaltung der Verbesserung der PCS- und MCS-Scores sowie aller 8 Domänen des SF-36 im Vergleich zu Placebo festgestellt.

In den Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2) wurde im Vergleich zu Placebo unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in Woche 8 eine stärkere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf den Gesamtwert und alle 4 Domänen des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ, Darmsymptome sowie systemische, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit) nachgewiesen. In der Erhaltungsstudie (OCTAVE Sustain) wurde unter zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib in den Wochen 24 und 52 eine bessere Aufrechterhaltung der Verbesserung des Gesamtwerts und aller 4 Domänen des IBDQ im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Sowohl in den Induktionsstudien als auch in der Erhaltungsstudie wurden im Vergleich zu Placebo Verbesserungen der Werte des EQ-5D (EuroQoL 5-Dimension) und mehrerer Domänen des WPAI-UC (Work Productivity and Activity Impairment) festgestellt.

Offene Erweiterungsstudie (OCTAVE Open)

Patienten ohne klinisches Ansprechen in einer der Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2) nach 8 Wochen Behandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib durften an einer offenen Erweiterungsstudie (OCTAVE Open) teilnehmen. Nach weiteren 8 Wochen unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in OCTAVE Open erreichten 53 % der Patienten (155/293) ein klinisches Ansprechen und 14 % der Patienten (42/293) eine Remission.

Bei Patienten mit klinischem Ansprechen auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in einer der Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2), aber anschließendem Therapieversagen nach Senkung der Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oder Behandlungsunterbrechung in OCTAVE Sustain (durch Ran-

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten



Tabelle 15: Anteil Patienten mit Erreichen der Wirksamkeitsendpunkte in Woche 8 (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2)

Endpunkt	OCTAVE Induction 1			
	Zentraler Endoskopiebefund		Lokaler Endoskopiebefund	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich	Placebo	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich
	n = 122	n = 476	n = 122	n = 476
Remission ^a	8,2 %	18,5 % [†]	11,5 %	24,8 % [‡]
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 % [*]
Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Klinisches Ansprechen ^d	32,8 %	59,9 % [*]	34,4 %	60,7 % [*]

Endpunkt	OCTAVE Induction 2			
	Zentraler Endoskopiebefund		Lokaler Endoskopiebefund	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich	Placebo	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich
	n = 112	n = 429	n = 112	n = 429
Remission ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 % [*]
Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Klinisches Ansprechen ^d	28,6 %	55,0 % [*]	29,5 %	58,0 % [*]

* p < 0,0001, † p < 0,001, ‡ p < 0,05.

n = Anzahl Patienten im Analysesatz.

- a. Primärer Endpunkt: Remission definiert als klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und Subscore für Rektalblutungen von 0.
- b. Wichtigster sekundärer Endpunkt: Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) oder 1 (Erythem, reduziertes Gefäßmuster).
- c. Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0.
- d. Klinisches Ansprechen, definiert als Verringerung des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 %, mit gleichzeitiger Verringerung des Subscores für Rektalblutungen um ≥ 1 Punkte bzw. absolutem Subscore für Rektalblutungen von 0 oder 1.

domisierung auf Placebo) wurde die Dosis in OCTAVE Open auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhöht. Nach 8 Wochen unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in OCTAVE Open erreichten 35 % der Patienten (20/58), die in OCTAVE Sustain zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhielten, und 40 % der Patienten (40/99) mit Dosisunterbrechung in OCTAVE Sustain eine Remission. In Monat 12 der Studie OCTAVE Open waren jeweils 52 % (25/48) und 43 % (36/83) dieser Patienten in Remission.

In Monat 12 der Studie OCTAVE Open blieben zudem 74 % der Patienten (48/65), die am Ende der Studie OCTAVE Sustain unter entweder zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib eine Remission erreicht hatten, unter zweimal täglich 5 mg Tofacitinib in Remission.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tofacitinib eine Zurückstellung von der Ver-

pflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei juveniler idiopathischer Arthritis und bei Colitis ulcerosa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das PK-Profil von Tofacitinib ist von einer raschen Resorption (Maximalkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 0,5 bis 1 Stunde erreicht), einer raschen Elimination (Halbwertszeit ca. 3 Stunden) und einem dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition gekennzeichnet. Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 24–48 Stunden erreicht, die Akkumulation ist bei zweimal täglicher Einnahme vernachlässigbar.

Resorption und Verteilung

Tofacitinib wird gut resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %. Die gleich-

zeitige Einnahme von Tofacitinib mit einer fettreichen Mahlzeit bewirkte keine Veränderungen des AUC-Werts, aber die C_{max} verringerte sich um 32 %. In klinischen Studien wurde Tofacitinib unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Nach der intravenösen Anwendung beträgt das Verteilungsvolumen 87 l. Das zirkulierende Tofacitinib wird zu etwa 40 % an Plasmaproteine gebunden. Tofacitinib wird in erster Linie an Albumin und offenbar nicht an α-1-saures Glykoprotein gebunden. Tofacitinib verteilt sich gleichmäßig zwischen Erythrozyten und Plasma.

Biotransformation und Elimination

Tofacitinib wird zu etwa 70 % über hepatische Metabolisierung und zu 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der Metabolismus von Tofacitinib erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C19. In einer Studie am Menschen mit radioaktiven Markern wurde über 65 % der im Blut vorhandenen Gesamtradioaktivität dem unveränderten Wirkstoff zugeschrieben. Die restlichen 35 % wurden 8 Metaboliten zugeschrieben, die jeweils mit weniger als 8 % zur Gesamtradioaktivität beitrugen. Alle Metaboliten wurden in Tierarten beobachtet und haben in Bezug auf die JAK1/3-Inhibition schätzungsweise weniger als 10 % der Wirksamkeit von Tofacitinib. In menschlichen Proben wurden keine Anzeichen einer Stereokonversion festgestellt. Die pharmakologische Aktivität von Tofacitinib wird dem Muttermolekül zugeschrieben. Tofacitinib ist weder ein Inhibitor, noch ein Induktor von CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4), und es ist kein Inhibitor von UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7). *In vitro* ist Tofacitinib ein Substrat für MDR1, jedoch nicht für *Breast Cancer Resistance-Protein* (BCRP), OATP1B1/1B3 oder OCT1/2, und ist bei klinisch bedeutsamen Konzentrationen kein Inhibitor von MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 oder MRP.

Pharmakokinetik bei Patienten

Die Aktivität der CYP-Enzyme ist bei RA-Patienten aufgrund der chronischen Entzündungsprozesse herabgesetzt. Bei RA-Patienten variiert die orale Clearance von Tofacitinib nicht mit der Zeit, was darauf hinweist, dass die Tofacitinib-Behandlung nicht zu einer Normalisierung der CYP-Enzymaktivität führt.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von RA-Patienten ergab, dass die systemische Exposition (AUC) von Tofacitinib bei extremen Körpergewichten (40 kg, 140 kg) ähnlich war (innerhalb 5 %) wie bei einem Patienten mit einem Gewicht von 70 kg. Ältere Patienten im Alter von 80 Jahren haben schätzungsweise eine um weniger als 5 % höhere AUC als Patienten im Durchschnittsalter von 55 Jahren. Frauen haben schätzungsweise eine um 7 % geringere AUC als Männer. Die verfügbaren Daten haben darüber hinaus gezeigt, dass keine größeren Unterschiede bzgl. der Tofacitinib-AUCs zwischen hellhäutigen, dunkelhäutigen und asiatischen Patienten bestehen. Es wurde eine annähernd lineare



XELJANZ[®] 5 mg / 10 mg Filmtabletten

Tabelle 16. Anteil der Patienten mit Erreichen des primären und wichtigsten sekundären Endpunkts in Woche 8, nach TNF-Inhibitor-Untergruppe (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2, zentraler Endoskopiebefund)

OCTAVE Induction 1		
Endpunkt	Placebo n = 122	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 476
Remission ^a		
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^c		
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE Induction 2		
Endpunkt	Placebo n = 112	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 429
Remission ^a		
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^c		
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = Tumornekrosefaktor, n = Anzahl Patienten im Analysesatz

a. Remission, definiert als klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und Subscore für Rektalblutungen von 0.

b. Einschließlich TNF-Inhibitor-naiver Patienten

c. Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) oder 1 (Erythem, reduziertes Gefäßmuster).

Beziehung zwischen Körpergewicht und Verteilungsvolumen beobachtet, was zu höheren Spitzenkonzentrationen (C_{max}) und geringeren Minimumkonzentrationen (C_{min}) bei leichteren Patienten führt. Dieser Unterschied gilt jedoch als nicht klinisch relevant. Die interindividuelle Variabilität (prozentualer Variationskoeffizient) der AUC von Tofacitinib liegt schätzungsweise bei 27 %.

Die Ergebnisse der populationsbezogenen PK-Analyse bei Patienten mit aktiver PsA oder mittelschwerer bis schwerer CU waren mit denen bei RA-Patienten konsistent.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Studienteilnehmer mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) hatten im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion eine um 37 %, 43 % bzw. 123 % höhere AUC (siehe Abschnitt 4.2). Bei Teilnehmern mit Nierenerkrankung im Endstadium (*end-stage renal disease*, ESRD) war der Beitrag der Dialyse zur Gesamtclearance von Tofacitinib relativ gering. Nach einer Einzeldosis von 10 mg war die mittlere AUC bei Teilnehmern mit ESRD basierend

auf den Konzentrationen, die an den Nicht-Dialyse-Tagen gemessen wurden, etwa 40 % (90 % Konfidenzintervalle: 1,5–95 %) höher als bei Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion. In klinischen Studien wurde Tofacitinib nicht bei Patienten geprüft, deren Ausgangs-Kreatinin-Clearance (Schätzung nach Cockcroft-Gault-Gleichung) weniger als 40 ml/min betrug (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Studienteilnehmern mit leichter (Child Pugh-Klasse A) und mittelschwerer (Child Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung war die AUC im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion um 3 % bzw. 65 % höher. In klinischen Studien wurde Tofacitinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) oder auf Hepatitis B oder C positiv getesteten Patienten nicht geprüft.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nichtklinischen Studien wurden Auswirkungen auf das Immunsystem und das blutbildende System beobachtet, die den pharmakologischen Eigenschaften (JAK-Hemmung) von Tofacitinib zugeschrieben

wurden. Bei klinisch relevanten Dosen wurden sekundäre Auswirkungen einer Immunsuppression wie etwa bakterielle und virale Infektionen und Lymphome festgestellt. Lymphome wurden bei 3 von 8 adulten Affen beim Sechs- oder Dreifachen des klinischen Tofacitinib-Expositionsspiegels (AUC des ungebundenen Wirkstoffs beim Menschen bei einer Dosis von zweimal täglich 5 mg oder 10 mg) beobachtet und bei 0 von 14 juvenilen Affen beim Fünf- oder Zweieinhalbfachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg. Die Exposition von Affen, bei der keine schädigende Wirkung in Bezug auf Lymphome beobachtet wurde (*no observed adverse effect level*, NOAEL), entsprach ungefähr dem Ein- oder 0,5-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg. Sonstige Befunde bei Dosen, die die humane Exposition überstiegen, schlossen Auswirkungen auf das hepatische und gastrointestinale System ein.

Tofacitinib ist, basierend auf den Ergebnissen einer Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Tests auf Genmutationen und Chromosomenaberrationen, nicht mutagen oder genotoxisch.

Das karzinogene Potenzial von Tofacitinib wurde in einer 6-monatigen Studie zur Karzinogenität an transgenen rasH2-Mäusen und in einer 2-jährigen Studie zur Karzinogenität an Ratten untersucht. Bei Mäusen war Tofacitinib bei Expositionen bis zum 38- oder 19-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg nicht karzinogen. Bei Ratten traten gutartige Tumoren der Leydigischen Zellen auf: Benigne Tumoren der Leydig-Zellen bei der Ratte sind nicht mit einem Risiko für Tumoren der Leydigischen Zellen beim Menschen verbunden. Bei weiblichen Ratten entwickelten sich bei Expositionen größer oder gleich dem 83- oder 41-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg maligne Hibernome (Tumoren des braunen Fettgewebes). Gutartige Thymome traten bei weiblichen Ratten beim 187- oder 94-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg auf.

Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen und hatte bei Ratten Auswirkungen auf die weibliche Fertilität (geringere Trächtigkeitsquote, Abnahme der Zahl der Gelbkörper, der Implantationsstellen und lebensfähigen Föten sowie eine Zunahme frühzeitiger Resorptionen), die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung. Tofacitinib hatte keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität, Spermien-Motilität oder Spermien-Konzentration. Tofacitinib wurde 1 bis 8 Stunden nach der Anwendung in die Muttermilch laktierender Ratten sezerniert in Konzentrationen, die ungefähr dem Zweifachen der Serumkonzentration entsprachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten

Tabelle 17: Anteil an Patienten mit Erreichen der Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 (OCTAVE Sustain)

Endpunkt	Zentraler Endoskopiebefund			Lokaler Endoskopiebefund		
	Placebo n = 198	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197	Placebo n = 198	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197
Remission ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Anhaltendes klinisches Ansprechen ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remission bei Patienten in Remission bei Studienbeginn ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Kortikosteroid-freie Remission bei Patienten mit Einnahme von Kortikosteroiden bei Studienbeginn ^{a,g}	10,9 %	27,7 % [†]	27,6 % [†]	13,9 %	32,7 % [†]	31,0 % [†]

* p < 0,0001, **p < 0,001, †p < 0,05 für Tofacitinib gegenüber Placebo.

n = Anzahl Patienten im Analysesatz.

a. Remission, definiert als klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und Subscore für Rektalblutungen von 0.

b. Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) oder 1 (Erythem, reduziertes Gefäßmuster).

c. Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0.

d. Anhaltendes klinisches Ansprechen, definiert als Verringerung des Baseline-Mayo-Scores der Induktionsstudie (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 %, mit gleichzeitiger Verringerung des Subscores für Rektalblutungen um ≥ 1 Punkte bzw. Subscore für Rektalblutungen von 0 oder 1. Patienten mussten zu Beginn der Erhaltungsstudie OCTAVE Sustain ein klinisches Ansprechen aufweisen.

e. Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission, definiert als bestehende Remission ohne Einnahme von Kortikosteroiden seit mindestens 4 Wochen vor dem Termin sowohl in Woche 24 als auch 52.

f. n = 59 für Placebo, n = 65 für Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, n = 55 für Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.

g. n = 101 für Placebo, n = 101 für Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, n = 87 für Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.

Filmüberzug

Hypromellose 6cP (E 464)

Titandioxid (E 171)

Lactose-Monohydrat

Macrogol 3350

Triacetin (E 1518)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

(nur 10-mg-Stärke)

Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133)

(nur 10-mg-Stärke)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung (Flasche und/oder Blisterpackung) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit Kieselgel als Trockenmittel und kindergesicherten Verschlüssen mit 60 oder 180 Filmtabletten

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/PVC/Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten.

Jede Blisterpackung enthält 56 oder 182 Filmtabletten.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit Kieselgel als Trockenmittel und kindergesicherten Verschlüssen mit 60 oder 180 Filmtabletten.

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/PVC/Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten.

Jede Blisterpackung enthält 56, 112 oder 182 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007

EU/1/17/1178/008

EU/1/17/1178/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSGRENGUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

56 Filmtabletten **[N 2]**

182 Filmtabletten **[N 3]**



XELJANZ® 5 mg / 10 mg Filmtabletten

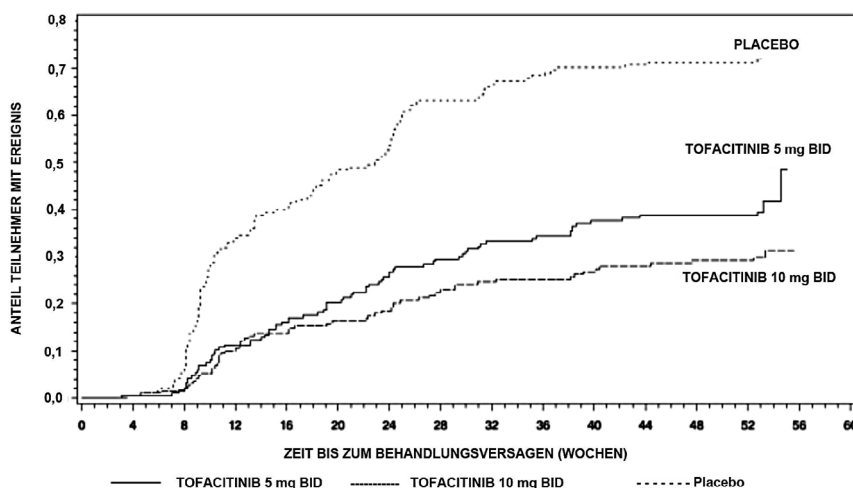
Tabelle 18: Anteil der Patienten mit Erreichen des primären und wichtigsten sekundären Endpunkts in Woche 52, nach TNF-Inhibitor-Untergruppe (OCTAVE Sustain, zentraler Endoskopiebefund)

Endpunkt	Placebo n = 198	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197
Remission ^a			
Mit vorübergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Ohne vorübergehendes TNF-Inhibitor-Versagen ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^c			
Mit vorübergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Ohne vorübergehendes TNF-Inhibitor-Versagen ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn ^d			
Mit vorübergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Ohne vorübergehendes TNF-Inhibitor-Versagen ^b	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF = Tumornekrosefaktor, n = Anzahl Patienten im Analysesatz

- a. Remission, definiert als klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 ohne einzelnen Subscore > 1) und Subscore für Rektalblutungen von 0.
- b. Einschließlich TNF-Inhibitor-naiver Patienten.
- c. Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, definiert als Mayo-Endoskopie-Subscore von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) oder 1 (Erythem, reduziertes Gefäßmuster).
- d. Anhaltende Kortikosteroid-freie Remission, definiert als bestehende Remission ohne Einnahme von Kortikosteroiden seit mindestens 4 Wochen vor dem Termin sowohl in Woche 24 als auch 52.

Abbildung 2. Zeit bis zum Behandlungsversagen in der Erhaltungsstudie OCTAVE Sustain (Kaplan-Meier-Kurven)



p < 0,0001 für Tofacitinib 5 mg zweimal täglich gegenüber Placebo

p < 0,0001 für Tofacitinib 10 mg zweimal täglich gegenüber Placebo

BID = zweimal täglich

Ein Behandlungsversagen wurde definiert als Anstieg des Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert der Erhaltungsstudie mit gleichzeitigem Anstieg des Subscores für Rektalblutungen um ≥ 1 Punkt sowie einem Anstieg des endoskopischen Subscores um ≥ 1 Punkt, d.h. einem absoluten endoskopischen Subscore von ≥ 2 nach einer Mindestbehandlung von 8 Wochen in der Studie.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

56 Filmtabletten [N 2]

112 Filmtabletten

182 Filmtabletten [N 3]

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

56 Filmtabletten

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

Pfizer Pharma GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Floridsdorfer Hauptstraße 1

A-1210 Wien

Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt