# 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ® 11 mg Retardtabletten

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 11 mg Tofacitinib.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Jede Retardtablette enthält 152,23 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Pinkfarbene, ovale Tablette mit den ungefähren Abmessungen 10,8 mm x 5,5 mm x 4,4 mm (Länge mal Breite mal Dicke) und einem Bohrloch an einer Längsseite und der Prägung „JKI 11“ auf einer 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 (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1). 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).

Ankylosierende Spondylitis

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

## 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, Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis*

Die empfohlene Dosis beträgt eine 11 mg Retardtablette einmal täglich und sollte nicht überschritten werden.

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich.

Tabelle 1 enthält Angaben zur Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt.

**Tabelle 1: Umstellung von Tofacitinib Filmtabletten auf Tofacitinib Retardtabletten und umgekehrt**

| | |
|---|---|
| Umstellung von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten und umgekehrt[a] | Die Umstellung der Behandlung mit Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich auf Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich und umgekehrt kann jeweils am Tag nach der letzten Dosis der jeweils anderen Tablettenart erfolgen. |

[a] Siehe Abschnitt 5.2 für einen Vergleich der Pharmakokinetik der Retardtabletten und der Filmtabletten.

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 anormalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen 2, 3 und 4 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/mm$^3$ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 2: 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 Behandlung mit der Tofacitinib 11 mg Retardtabletten-Dosis unterbrochen werden.<br>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. |

Bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count,* ANC) unter 1.000 Zellen/mm$^3$ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

Tabelle 3: 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 Behandlung mit der Tofacitinib 11 mg Retardtabletten-Dosis unterbrochen werden.<br>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. |

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

Tabelle 4: 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. |

*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 4.5), wie folgt halbiert werden:

- Bei Patienten, die einmal täglich eine Tofacitinib 11 mg Retardtablette erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich eine Tofacitinib 5 mg Filmtablette reduziert werden.

Absetzen der Behandlung bei AS

Verfügbare Daten lassen darauf schließen, dass eine klinische Verbesserung bei AS innerhalb von 16 Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Tofacitinib eintritt. Eine Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums zu keiner klinischen Verbesserung kommt, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die Datenlage begrenzt. Siehe Abschnitt 4.4 zur Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Tabelle 5: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

| Kategorie Leberfunktionsstörung | Klassifizierung | Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke |
|---|---|---|
| Leicht | Child Pugh A | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Mittelschwer | Child Pugh B | Die Dosis sollte auf einmal täglich eine 5-mg-Filmtablette reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Leberfunktion einmal täglich eine 11-mg-Retardtablette beträgt (siehe Abschnitt 5.2). |
| Schwer | Child Pugh C | Tofacitinib darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). |

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Tabelle 6: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

| Kategorie Nierenfunktionsstörung | Kreatinin-Clearance | Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion für Tabletten unterschiedlicher Stärke |
|---|---|---|
| Leicht | 50–80 ml/min | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Mittelschwer | 30–49 ml/min | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Schwer (einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen) | < 30 ml/min | Die Dosis sollte auf einmal täglich eine 5-mg-Filmtablette reduziert werden, wenn die angezeigte Dosis bei normaler Nierenfunktion einmal täglich eine 11-mg-Retardtablette beträgt (siehe Abschnitt 5.2).<br>Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine reduzierte Dosis auch nach der Hämodialyse beibehalten werden (siehe Abschnitt 5.2). |

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Tofacitinib-Retardformulierung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Tofacitinib 11 mg Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis korrekt abgegeben wird. Sie dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive Tuberkulose (TB), schwerwiegende 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

Bei folgenden Patienten sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:
- Patienten im Alter von 65 Jahren und älter
- Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher)
- Patienten mit Risikofaktoren für Malignome (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte)

Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter

Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt, Malignome und Mortalität jeglicher Ursache im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe weitere Einzelheiten in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1).

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.

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.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Schwerwiegende VTE-Ereignisse, einschließlich Lungenembolien (LE), einige davon mit tödlichem Verlauf, und tiefe Venenthrombosen (TVT) wurden bei Patienten beobachtet, die Tofacitinib einnahmen. In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde ein dosisabhängig erhöhtes VTE-Risiko unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

In einer exploratorischen Post-hoc-Analyse im Rahmen dieser Studie bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren wurden nachfolgende VTE häufiger bei mit Tofacitinib behandelten Patienten beobachtet, die nach 12-monatiger Behandlung D-Dimer-Werte vom 2-Fachen des oberen Normal-Grenzwerts oder mehr (≥ 2× ULN, *upper limit of normal*) aufwiesen, als bei Patienten, die D-Dimer-Werte < 2× ULN hatten. Bei mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten wurde dies nicht festgestellt. Die Interpretation des Ergebnisses ist durch die geringe Anzahl an VTE-Ereignissen und die begrenzte Verfügbarkeit von D-Dimer-Testergebnissen (Untersuchung nur bei Studienbeginn sowie in Monat 12 und am Ende der Studie) eingeschränkt. Bei Patienten ohne VTE während der Studie waren die mittleren D-Dimer-Werte in allen Behandlungsarmen in Monat 12 signifikant niedriger als bei Studienbeginn. D-Dimer-Werte ≥ 2× ULN in Monat 12 wurden jedoch bei etwa 30 % der Patienten ohne nachfolgende VTE-Ereignisse beobachtet, was als eingeschränkte Spezifität der D-Dimer-Untersuchung in der Studie zu werten ist.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risikofaktoren für Malignome (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse [einschließlich Myokardinfarkt]“ und „Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen“) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit anderen VTE-Risikofaktoren als solche für MACE oder Malignome sollte Tofacitinib mit Vorsicht angewendet werden. VTE-Risikofaktoren, die keine Risikofaktoren für MACE bzw. Malignome sind, umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

*Retinale Venenthrombose*

Retinale Venenthrombose (RVT) wurde bei Patienten berichtet, die mit Tofacitinib behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen, die auf eine RVT hinweisen, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Schwerwiegende Infektionen

Schwerwiegende und bisweilen tödliche Infektionen aufgrund bakterieller, mykobakterieller, invasiv-fungaler, viraler oder anderer opportunistischer Krankheitserreger wurden bei Patienten berichtet, die Tofacitinib erhielten (siehe Abschnitt 4.8). 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-Therapie 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, einer opportunistischen 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 immunge-

eschwächte 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). Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sollte eine Behandlung mit Tofacitinib nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt (siehe Abschnitt 5.1).

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

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes zoster) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Bei RA-Patienten, die Tofacitinib nach der Markteinführung erhielten, wurde mindestens ein bestätigter Fall von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) berichtet. PML kann tödlich sein und soll bei immunsupprimierten Patienten mit neuen bzw. sich verschlimmernden neurologischen Symptomen bei der Differentialdiagnostik berücksichtigt werden.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

Bei Patienten unter Tofacitinib wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) beobachtet.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind (siehe Abschnitt 5.1).

Malignome und lymphoproliferative Erkrankung

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen Malignome beeinträchtigen.

In einer randomisierten Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA, die 50 Jahre oder älter waren und mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, insbesondere NMSC, Lungenkarzinom und Lymphom, beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

NMSC, Lungenkarzinome und Lymphome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden auch in anderen klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet.

Andere Malignome bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschließlich, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Bei Patienten in einem Alter von 65 Jahren und älter, Patienten, die aktuelle oder ehemalige Langzeitraucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandelter, nicht-melanozytärer Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind (siehe Abschnitt 5.1). Bei allen Patienten, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 7 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 nach Zulassung 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.

Frakturen

Frakturen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tofacitinib behandelt wurden.

Tofacitinib sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Frakturen, wie älteren Patienten, weiblichen Patienten und Patienten unter Kortikosteroidtherapie, unabhängig von Indikation und Dosierung, mit Vorsicht angewendet werden.

Leberenzyme

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

phozytenzahlen unter 750 Zellen/mm$^3$ wurden vermehrt schwerwiegende Infektionen beobachtet. Bei Patienten mit einer bestätigten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm$^3$ 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/mm$^3$ 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. Acht 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.

Hypoglykämie bei Patienten, die aufgrund eines Diabetes behandelt werden

Nach Einleitung einer Tofacitinib-Therapie bei Patienten, die Arzneimittel gegen Diabetes erhalten haben, wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet. Bei Auftreten einer Hypoglykämie könnte eine Dosisanpassung der antidiabetischen Arzneimittel erforderlich sein.

Impfungen

Vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib sollte der Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen 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 Impfempfehlungen 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 Impfempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib liegen keine Daten vor.

Gastrointestinale Obstruktion bei nicht verformbarer Retardformulierung

Vorsicht ist bei der Behandlung mit Tofacitinib Retardtabletten bei Patienten mit vorbestehender schwerer gastrointestinaler Verengung (pathologisch oder iatrogen) geboten. In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit bekannten Strikturen unter der Einnahme von anderen Arzneimitteln mit nicht verformbarer Retardformulierung über obstruktive Symptome berichtet.

Sonstige Bestandteile

Tofacitinib Retardtabletten enthalten Sorbitol.
Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

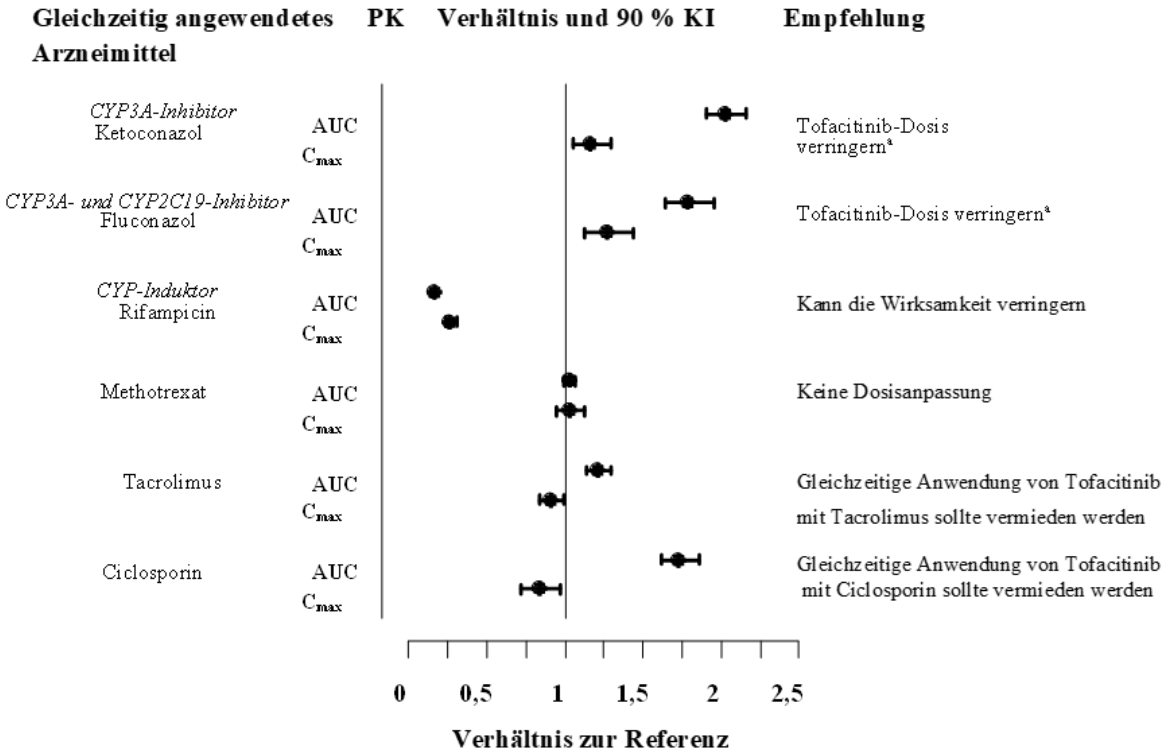
Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Tofacitinib durch andere Arzneimittel

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 Hemmung 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-Inhibitoren 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).

Abbildung 1 Auswirkung anderer Arzneimittel auf die PK von Tofacitinib




Hinweis: Die Referenzgruppe steht für die Anwendung von Tofacitinib allein.

[a] Bei Patienten, die einmal täglich 11 mg (als Retardtablette) erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg (als Filmtablette) verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Stillzeit

Basierend auf veröffentlichten Daten geht Tofacitinib in die Muttermilch über. Die Auswirkung von Tofacitinib auf das gestillte Kind ist auf Grundlage von Daten aus veröffentlichter Literatur und Daten nach Markteinführung nicht bekannt. Diese Daten sind auf eine kleine Anzahl von Fällen ohne kausal bedingte unerwünschte Ereignisse beschränkt. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. 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 schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
Bei der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen waren die häufigsten im Zusammenhang mit Tofacitinib berichteten schwerwiegenden Infektionen Pneumonie (1,7 %), Herpes zoster (0,6 %), Harnwegsinfekt (0,4 %), Zellulitis (0,4 %), Divertikulitis (0,3 %) und Appendizitis (0,2 %). 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-Infektion, BK-Virus-Infektionen und Listeriose. Einige Patienten wiesen eine disseminierte statt einer lokalisierten Erkrankung auf. Andere, nicht in klinischen Studien berichtete schwerwiegende Infektionen können ebenfalls auftreten (z. B. Kokzidiomykose).

Die in doppelblinden, Placebo- oder MTX-kontrollierten klinischen Studien während der ersten 3 Monate am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (3,9 %), Infektionen der oberen Atemwege (3,8 %), Virusinfektionen der oberen Atemwege (3,3 %), Diarrhö (2,9 %), Übelkeit (2,7 %) und Hypertonie (2,2 %).

Der Anteil der Patienten, die in den ersten 3 Monaten der doppelblinden, Placebo- oder MTX-kontrollierten Studien die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, betrug für die mit Tofacitinib behandelten Patienten 3,8 %. Die häufigsten Infektionen, die in kontrollierten klinischen Studien in den ersten 3 Monaten zu einem Therapieabbruch ten waren Herpes zoster (0,19 %) und Pneumonie (0,15 %).

*Psoriasis-Arthritis*
Insgesamt zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Tofacitinib das Sicherheitsprofil bei Patienten mit aktiver PsA mit dem bei RA-Patienten konsistent war.

*Ankylosierende Spondylitis*
Insgesamt zeigte sich, dass unter der Behandlung mit Tofacitinib das Sicherheitsprofil bei Patienten mit aktiver AS mit dem bei RA-Patienten konsistent war.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien an RA-, PsA-, AS- und CU-Patienten nach Systemorganklassen 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.

Tabelle 7: Nebenwirkungen

| Systemorganklasse | Häufig<br>≥ 1/100 bis < 1/10 | Gelegentlich<br>≥ 1/1.000 bis<br>< 1/100 | Selten<br>≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1.000 | Sehr selten<br>< 1/10.000 | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Pneumonie<br>Influenza<br>Herpes zoster<br>Harnwegsinfekt<br>Sinusitis<br>Bronchitis<br>Nasopharyngitis<br>Pharyngitis | Tuberkulose<br>Divertikulitis<br>Pyelonephritis<br>Zellulitis<br>Herpes simplex<br>Virale Gastroenteritis<br>Virusinfektion | Sepsis<br>Urosepsis<br>Disseminierte Tuberkulose<br>Bakteriämie<br>*Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie<br>Pneumokokken-Pneumonie<br>Bakterielle Pneumonie<br>Zytomegalie-Virus-Infektion<br>Bakterielle Arthritis | Tuberkulose des Zentralnervensystems<br>Kryptokokken-Meningitis<br>Nekrotisierende Fasziitis<br>Enzephalitis<br>Staphylokokken-Bakteriämie<br>*Mycobacterium-avium*-Komplex-Infektion<br>Atypische mykobakterielle Infektion | |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | Lungenkrebs<br>Nicht-melanozytärer Hautkrebs | Lymphom | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Lymphopenie<br>Anämie | Leukopenie<br>Neutropenie | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | Überempfindlichkeit*<br>Angioödem*<br>Urtikaria* |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Dyslipidämie<br>Hyperlipidämie Dehydrierung | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Insomnie | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Parästhesie | | | |
| Herzerkrankungen | | Myokardinfarkt | | | |
| Gefäßerkrankungen | Hypertonie | Venöse thromboembolische Ereignisse ** | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten | Dyspnoe<br>Verstopfte Nebenhöhlen | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Bauchschmerzen<br>Erbrechen<br>Diarrhö<br>Übelkeit<br>Gastritis<br>Dyspepsie | | | | |

| Systemorganklasse | Häufig<br>≥ 1/100 bis < 1/10 | Gelegentlich<br>≥ 1/1.000 bis<br>< 1/100 | Selten<br>≥ 1/10.000 bis<br>< 1/1.000 | Sehr selten<br>< 1/10.000 | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|---|---|---|---|
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Lebersteatose<br>Erhöhte Leberenzymwerte<br>Erhöhung der Transaminasen<br>Erhöhter Gamma-Glutamyltransferasewert | Anormaler Leberfunktionstest | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Ausschlag<br>Akne | Erythem<br>Pruritus | | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Arthralgie | Gelenkschwellung<br>Tendinitis | Muskuloskelettale Schmerzen | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Peripheres Ödem | Pyrexie<br>Fatigue | | | |
| Untersuchungen | Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut | Erhöhter Blut-Kreatininspiegel<br>Erhöhter Blutcholesterinspiegel<br>Erhöhter Lipoprotein-Cholesterinwert niedriger Dichte<br>Gewichtszunahme | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | Bänderdehnung<br>Muskelzerrung | | | |

*Daten aus Spontanberichten
**Venöse thromboembolische Ereignisse umfassen LE, TVT und retinale Venenthrombose

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Venöse thromboembolische Ereignisse*

*Rheumatoide Arthritis*
In einer groß angelegten (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren und älter mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde eine erhöhte und dosisabhängige Inzidenz von VTE bei Patienten beobachtet, die mit Tofacitinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die TNF-Inhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die Mehrzahl dieser Ereignisse war schwerwiegend und einige führten zum Tod. Die Inzidenzraten (95 % KI) für LE bei zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und TNF-Inhibitoren betrugen jeweils 0,17 (0,08–0,33), 0,50 (0,32–0,74) und 0,06 (0,01–0,17) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Im Vergleich zu TNF-Inhibitoren betrug die Hazard Ratio (HR) für eine LE jeweils 2,93 (0,79–10,83) bzw. 8,26 (2,49–27,43) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bzw. zweimal täglich 10 mg Tofacitinib (siehe Abschnitt 5.1). Die Mehrheit (97 %) der mit Tofacitinib behandelten Patienten, bei denen LE beobachtet wurde, hatten VTE-Risikofaktoren.

*Ankylosierende Spondylitis*
In den kombinierten randomisierten kontrollierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien kam es bei 420 Patienten (233 Patientenjahre Beobachtung), die bis zu 48 Wochen lang Tofacitinib erhielten, zu keinen VTE-Ereignissen.

*Allgemeine Infektionen*

*Rheumatoide Arthritis*
In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit zweimal täglich 5 mg-Filmtabletten (insgesamt 616 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 642 Patienten) betrugen 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 (insge-

samt 973 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 969 Patienten) betrugen 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).

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) betrugen die Häufigkeiten 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) betrugen die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 41,0 bzw. 50,3 Patientenereignisse pro 100 Patientenjahre.

*Ankylosierende Spondylitis*
In den kombinierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien lag die Häufigkeit von Infektionen während des placebokontrollierten Zeitraums von bis zu 16 Wochen in der Gruppe mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib (185 Patienten) bei 27,6 % und in der Placebogruppe (187 Patienten) bei 23,0 %. In den kombinierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien betrug die Häufigkeit von Infektionen bei den 316 Patienten, die bis zu 48 Wochen lang mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib behandelt wurden, 35,1 %.

*Schwerwiegende Infektionen*

*Rheumatoide Arthritis*
In den kontrollierten klinischen Studien über 6 und 24 Monate betrug die Rate schwerwiegender 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 betrugen die Inzidenzraten schwerwiegender 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 schwerwiegender Infektionen unter Tofacitinib 2,4 bzw. 3,0 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die Tofacitinib-Gruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie, Herpes zoster, Harnwegsinfekt, Zellulitis, Gastroenteritis und Divertikulitis. Es wurden Fälle opportunistischer Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde ein dosisabhängiger Anstieg schwerwiegender Infektionen unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenzraten (95 % KI) für schwerwiegende Infektionen bei zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und TNF-Inhibitoren betrugen jeweils 2,86 (2,41; 3,37), 3,64 (3,11; 4,23) und 2,44 (2,02; 2,92) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Im Vergleich zu TNF-Inhibitoren betrug die Hazard Ratio (HR) für schwerwiegende Infektionen jeweils 1,17 (0,92; 1,50) bzw. 1,48 (1,17; 1,87) für zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

*Ankylosing spondylitis*
In den kombinierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien kam es unter den 316 Patienten, die bis zu 48 Wochen lang mit zweimal täglich 5 mg Tofacitinib behandelt wurden, zu einer schwerwiegenden Infektion (aseptische Meningitis). Daraus ergibt sich eine Rate von 0,43 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

*Schwerwiegende 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 schwerwiegender 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).

In einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren oder älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde ein erhöhter Anstieg schwerwiegender Infektionen bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren und älter beobachtet, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhielten, im Vergleich zu TNF-Inhibitoren und zweimal täglich 5 mg Tofacitinib (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten ≥ 65 Jahren betrugen die Inzidenzraten (95 % KI) für schwerwiegende Infektionen bei zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib und TNF-Inhibitoren jeweils 4,03 (3,02; 5,27), 5,85 (4,64; 7,30) und 3,73 (2,81; 4,85) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

Im Vergleich zu TNF-Inhibitoren betrug die Hazard Ratio (HR) für schwerwiegende Infektionen bei Patienten ≥ 65 Jahren 1,08 (0,74; 1,58) bzw. 1,55 (1,10; 2,19) für zweimal täglich 5 mg Tofacitinib bzw. zweimal täglich 10 mg Tofacitinib.

*Schwerwiegende Infektionen aus einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach Zulassung*
Daten aus einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach Zulassung zur Bewertung der Sicherheit von Tofacitinib bei RA-Patienten aus einem Register (US Corrona) zeigten, dass eine numerisch höhere Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen bei der einmal täglichen Einnahme von 11 mg Retardtabletten in Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme von 5 mg Filmtabletten

beobachtet wurde. Die Rohdaten zur Inzidenzrate (95 % KI) (ohne Anpassung für Alter oder Geschlecht) lagen in den mit 11 mg Retardtabletten einmal täglich bzw. 5 mg Filmtabletten zweimal täglich behandelten Gruppen ab der Verfügbarkeit der jeweiligen Darreichungsform 12 Monate nach der Einleitung der Therapie bei 3,45 (1,93; 5,69) bzw. 2,78 (1,74; 4,21) und 36 Monate nach der Einleitung der Therapie bei 4,71 (3,08; 6,91) bzw. 2,79 (2,01; 3,77) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Die nicht adjustierte Hazard Ratio lag bei 1,30 (95 % KI: 0,67; 2,50) nach 12 Monaten und 1,93 (95 % KI: 1,15; 3,24) nach 36 Monaten bei 11 mg Retardtabletten einmal täglich im Vergleich zur Dosis mit 5 mg Filmtabletten zweimal täglich. Die Daten basieren auf einer kleinen Patientenzahl mit beobachteten Ereignissen mit relativ großen Konfidenzintervallen und begrenzter Nachbeobachtungszeit.

*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/mm$^3$ oder bei Patienten, die mit zweimal täglich 10 mg behandelt werden, ist das Risiko für Herpes zoster möglicherweise erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde bei mit Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu TNF-Inhibitoren ein Anstieg von Herpes-zoster-Ereignissen beobachtet. Die Inzidenzraten (95 % KI) für Herpes zoster bei zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren betrugen jeweils 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57) und 1,18 (0,90; 1,52) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

*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/mm$^3$ und bei 1,9 % der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm$^3$.

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/mm$^3$ und bei 8,4 % der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm$^3$.

Bestätigte ALC-Werte unter 750 Zellen/mm$^3$ waren mit einem gehäuften Auftreten schwerwiegender Infektionen verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

*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/mm$^3$. In keiner Patientengruppe wurden bestätigte Abnahmen der ANC unter 500 Zellen/mm$^3$ beobachtet. Es war kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Neutropenie und dem Auftreten schwerwiegender 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).

*Thrombozyten*
Die Patienten in den kontrollierten klinischen Phase-3-Studien (RA, PsA, AS) mussten eine Thrombozytenzahl von ≥ 100.000 Zellen/mm$^3$ aufweisen, um für die Aufnahme in die Studie in Frage zu kommen. Daher liegen keine Angaben zu Patienten mit Thrombozytenzahlen < 100.000 Zellen/mm$^3$ vor Beginn der Behandlung mit Tofacitinib vor.

*Leberenzymtests*
Bestätigte Erhöhungen der Leberenzymwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normal-Grenzwerts (3x 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 angewendeter 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 3x 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 3x 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 3x 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 3x 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 3x 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 3x 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 3x ULN bei 1,1 % bzw. 1,4 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. AST-Anstiege oberhalb 3x 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 RA-Langzeit-Erweiterungsstudien zur DMARD-Begleittherapie wurden ALT-Anstiege oberhalb 3x ULN bei 1,8 % bzw. 1,6 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten. AST-Anstiege oberhalb 3x 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 einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurden ALT-Anstiege größer oder gleich 3 x ULN bei jeweils 6,01 %, 6,54 % und 3,77 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren erhielten. AST-Anstiege größer oder gleich 3 x ULN wurden bei jeweils 3,21 %, 4,57 % und 2,38 % der Patienten beobachtet, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren erhielten.

*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 einer großen (n = 4.362), randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurden die nachfolgend zusammengefassten Änderungen der Lipidparameter vom Ausgangswert bis Monat 24 beobachtet:

- Der mittlere LDL-Cholesterinwert stieg bis Monat 12 um jeweils 13,80 %, 17,04 % und 5,50 % bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren erhielten. Nach 24 Monaten betrug der Anstieg jeweils 12,71 %, 18,14 % bzw. 3,64 %.
- Der mittlere HDL-Cholesterinwert stieg bis Monat 12 um jeweils 11,71 %, 13,63 % und 2,82 % bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib, zweimal täglich 10 mg Tofacitinib bzw. TNF-Inhibitoren erhielten. Nach 24 Monaten betrug der Anstieg jeweils 11,58 %, 13,54 % bzw. 1,42 %.

*Myokardinfarkt*

*Rheumatoide Arthritis*

In einer großen (n = 4.362) randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor betrugen die Inzidenzraten (95 % KI) für nicht tödlichen Myokardinfarkt bei Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich und TNF-Inhibitoren 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) bzw. 0,16 (0,07; 0,31) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Es wurden wenige tödliche Myokardinfarkte berichtet, wobei die Raten bei mit Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu den mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten ähnlich waren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Für die Studie mussten mindestens 1.500 Patienten 3 Jahre lang nachbeobachtet werden.

*Maligne Erkrankungen außer NMSC*

*Rheumatoide Arthritis*

In einer großen (n = 4362) randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach Zulassung an Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor betrugen die Inzidenzraten (95 % KI) für Lungenkrebs bei Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich und TNF-Inhibitoren 0,23 (0,12;

0,40), 0,32 (0,18; 0,51) bzw. 0,13 (0,05; 0,26) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Für die Studie mussten mindestens 1.500 Patienten 3 Jahre lang nachbeobachtet werden.

Die Inzidenzraten (95 % KI) für Lymphome bei Tofacitinib 5 mg zweimal täglich, Tofacitinib 10 mg zweimal täglich und TNF-Inhibitoren betrugen 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) bzw. 0,02 (0,00; 0,10) Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

**Österreich**
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://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, Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitoren; ATC-Code: L04AF01

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 funktioneller 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 CD16/56+ natürlichen Killerzellen (NK) 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 CD4+ und CD8+ T-Lymphozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert von 28 % bzw. 27 %. Im Gegensatz zur beobachteten Abnahme nach der kurzzeitigen Dosierung erhöhte sich die Anzahl der CD16/56+ natürlichen Killerzellen 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 schwerwiegenden 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 auf 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 gegen Herpes immunisiert wurden. Nach 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 anschießend 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 Filmtabletten 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 8 enthält Informationen über das jeweilige Studiendesign und die Populationsmerkmale.

Tabelle 8: Klinische Studien der Phase 3 mit zweimal täglich 5 mg 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,<br>ADA |
| Begleittherapie | Keine[b] | csDMARDs | MTX | MTX | MTX | Keine[b] | 3 parallele Studienarme:<br>- Tofacitinib-Monotherapie<br>- Tofacitinib+ MTX<br>- 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:<br>ACR20<br>HAQ-DI<br>DAS28-4 (ESR) < 2,6 | Monat 6:<br>ACR20<br>DAS28-4 (ESR) < 2,6<br>Monat 3:<br>HAQ-DI | Monat 6:<br>ACR20<br>DAS28-4 (ESR) < 2,6<br>Monat 3:<br>HAQ-DI | Monat 6:<br>ACR20<br>mTSS<br>DAS28-4 (ESR) < 2,6<br>Monat 3:<br>HAQ-DI | Monat 3:<br>ACR20<br>HAQ-DI<br>DAS28-4 (ESR) < 2,6 | Monat 6:<br>mTSS<br>ACR70 | Monat 6:<br>ACR50 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Zeitpunkt der obligatorischen Umstellung von Placebo auf zweimal täglich 5 mg 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 erreichen; mittlere HAQ-DI-Änderung gegenüber Ausgangswert; Anteil der Patienten, die einen DAS28-4(ESR) < 2,6 (Remission) erreichen.
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.

Klinisches Ansprechen

*ACR-Ansprechrate*
In Tabelle 9 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 mg 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, Schmerzbewertung und CRP) gegenüber dem Ausgangswert und im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder einen anderen DMARD erhalten hatten, festgestellt.

**Tabelle 9: 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(s) n = 158** | **2 x täglich 5 mg Tofacitinib + DMARD(s) n = 312** | **2 x täglich 10 mg Tofacitinib + DMARD(s) 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** | **2 x täglich Tofacitinib + MTX** | | **Alle 2 Wochen 40 mg Adalimumab + MTX** |
| | | **n = 105** | **5 mg n = 198** | **10 mg n = 197** | **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 |
| ORAL Step: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitor | | | | | |
| **Endpunkt** | **Zeitpunkt** | **Placebo + MTX n = 132** | **2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 133** | | **2 x 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 x täglich 5 mg Tofacitinib-Monotherapie n = 370** | | **2 x 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 x täglich 5 mg Tofacitinib<br>n = 384 | 2 x täglich 5 mg Tofacitinib<br>+ MTX<br>n = 376 | Adalimumab<br>+ MTX<br>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)
QOW = jede zweite Woche, 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.

*DAS28-4(ESR)-Ansprechrate*
Die Patienten der Phase 3-Studien hatten vor Behandlungsbeginn einen mittleren 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 einem einer klinischen Remission entsprechenden DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) in den Studien ORAL Step, ORAL Sync und ORAL Standard wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: 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.

*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 11), 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.

Tabelle 11: Röntgenologische Änderungen nach 6 und 12 Monaten

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

*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 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten, die körperliche Funktionsfähigkeit in Monat 3 (Studien ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard und ORAL Step) und Monat 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 mg 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 12 dargestellt.

Tabelle 12: Änderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Ausgangswert für HAQ-DI nach 3 Monaten

| Placebo + MTX | Tofacitinib<br>zweimal täglich 5 mg<br>+ MTX | Tofacitinib<br>zweimal täglich 10 mg<br>+ MTX | Adalimumab<br>40 mg QOW<br>+ 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<br>zweimal täglich 5 mg<br>+ DMARD | Tofacitinib<br>zweimal täglich 10 mg<br>+ 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)

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 mg 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 Sum-

mary) 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 mg 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 mg 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 5 Jahre ergeben sich auch aus den Daten einer randomisierten Sicherheitsüberwachungsstudie nach der Zulassung bei Patienten mit RA im Alter von 50 Jahren und älter und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor sowie aus abgeschlossenen, offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudien über bis zu 8 Jahre.

Langzeitsicherheitsdaten aus kontrollierten Studien

Bei der Studie ORAL Surveillance (A3921133) handelte es sich um eine große (n = 4362), randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zur Überwachung der Sicherheit nach Zulassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab einem Alter von 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor (definiert als: gegenwärtiges Rauchen, Diagnose einer Hypertonie, Diabetes mellitus, familiäre Vorbelastung für vorzeitige koronare Herzerkrankung, vorbestehende koronare arterielle Verschlußkrankheit, einschließlich revaskularisierender Maßnahmen in der Vorgeschichte, koronararteriellem Bypass, Myokardinfarkt, Herzstillstand, instabiler Angina pectoris, akutem Koronarsyndrom, sowie bestehende extraartikuläre Manifestationen der RA, z. B. Noduli, Sjögren-Syndrom, Anämie bei chronischer Entzündung, Lungenmanifestationen). Die Mehrheit (über 90 %) der mit Tofacitinib behandelten Patienten, die aktuelle oder ehemalige Raucher waren, rauchten mehr als 10 Jahre lang und hatten im Median 35,0 bzw. 39,0 Raucherjahre. Die Patienten mussten bei Aufnahme in die Studie mit einer feststehenden Dosis Methotrexat behandelt sein; eine Dosisanpassung war während der Studie erlaubt.

In dieser offenen Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib, zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oder einen TNF-Inhibitor (entweder 50 mg Etanercept einmal wöchentlich oder 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen) randomisiert. Der ko-primäre Endpunkt bestand aus adjudizierten Krebserkrankungen (außer nicht-melanozytärem Hautkrebs, NMSC) und adjudizierten schweren kardialen Komplikationen (major adverse cardiovascular events, MACE). Kumulative Inzidenz und statistische Auswertung der Endpunkte waren verblindet. Es handelte sich um eine ereignisgesteuerte Studie, in der mindestens 1500 Patienten 3 Jahre lang nachbeobachtet werden mussten. Die Studienmedikation mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib wurde abgesetzt und die Patienten auf zweimal täglich 5 mg umgestellt, da venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) als dosisabhängiges Signal festgestellt wurden. Für Patienten im Behandlungsarm mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich wurden die vor und nach dem Dosiswechsel erhobenen Daten in ihrer ursprünglich randomisierten Behandlungsgruppe analysiert.

Die Studie erfüllte nicht das Nichtunterlegenheitskriterium für den primären Vergleich der kombinierten Tofacitinib-Dosen mit dem TNF-Inhibitor, da die Obergrenze des 95 % KI für die HR das vorab festgelegte Nichtunterlegenheitskriterium von 1,8 für adjudizierte MACE und adjudizierte Malignome außer NMSC überschritt.

Die Ergebnisse für adjudizierte MACE, adjudizierte Malignome außer NMSC und andere ausgewählte Ereignisse sind unten angegeben.

*MACE (einschließlich Myokardinfarkt) und venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)*

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurde im Vergleich zur Behandlung mit TNF-Inhibitor ein Anstieg von nicht tödlichem Myokardinfarkt beobachtet. Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurde im Vergleich zur Behandlung mit TNF-Inhibitor ein dosisabhängiger Anstieg von VTE-Ereignissen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

**Tabelle 13: Inzidenzrate und Hazard Ratio für MACE, Myokardinfarkt und venöse thromboembolische Ereignisse**

| | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich | Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[a] | Alle Tofacitinib[b] | TNF-Inhibitor (TNFi) |
|---|---|---|---|---|
| MACE[c] | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,91 (0,67; 1,21) | 1,05 (0,78; 1,38) | 0,98 (0,79; 1,19) | 0,73 (0,52; 1,01) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,24 (0,81; 1,91) | 1,43 (0,94; 2,18) | 1,33 (0,91; 1,94) | |

| | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich | Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[a] | Alle Tofacitinib[b] | TNF-Inhibitor (TNFi) |
|---|---|---|---|---|
| Tödlicher MI[c] | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,00 (0,00; 0,07) | 0,06 (0,01; 0,18) | 0,03 (0,01; 0,09) | 0,06 (0,01; 0,17) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 0,00 (0,00; Inf) | 1,03 (0,21; 5,11) | 0,50 (0,10; 2,49) | |
| Nicht tödlicher MI[c] | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,37 (0,22; 0,57) | 0,33 (0,19; 0,53) | 0,35 (0,24; 0,48) | 0,16 (0,07; 0,31) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 2,32 (1,02; 5,30) | 2,08 (0,89; 4,86) | 2,20 (1,02; 4,75) | |
| VTE[d] | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,33 (0,19; 0,53) | 0,70 (0,49; 0,99) | 0,51 (0,38; 0,67) | 0,20 (0,10; 0,37) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,66 (0,76; 3,63) | 3,52 (1,74; 7,12) | 2,56 (1,30; 5,05) | |
| LE[d] | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,17 (0,08; 0,33) | 0,50 (0,32; 0,74) | 0,33 (0,23; 0,46) | 0,06 (0,01; 0,17) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 2,93 (0,79; 10,83) | 8,26 (2,49; 27,43) | 5,53 (1,70; 18,02) | |
| TVT[d] | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,21 (0,11; 0,38) | 0,31 (0,17; 0,51) | 0,26 (0,17; 0,38) | 0,14 (0,06; 0,29) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,54 (0,60; 3,97) | 2,21 (0,90; 5,43) | 1,87 (0,81; 4,30) | |

[a] Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.
[b] Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.
[c] Auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.
[d] Auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.
Abkürzungen: MACE = schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, MI = Myokardinfarkt, VTE = venöse thromboembolische Ereignisse, LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose, TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre, Inf = unendlich

Die folgenden prädiktiven Faktoren für die Entwicklung eines MI (tödlich und nicht tödlich) wurden mithilfe eines multivariaten Cox-Modells mit rückwärtiger Selektion identifiziert: Alter ≥ 65 Jahre, männlich, Raucher oder ehemaliger Raucher, Diabetes und koronare Herzkrankheit in der Anamnese (einschließlich Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, stabile Angina pectoris oder Koronararterieneingriffen) in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

*Maligne Erkrankungen*

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurde im Vergleich zur Behandlung mit TNF-Inhibitor ein Anstieg von malignen Erkrankungen, ausgenommen NMSC, insbesondere Lungenkrebs, Lymphom sowie ein Anstieg von NMSC beobachtet.

Tabelle 14: Inzidenzrate und Hazard-Ratio für maligne Erkrankungen[a]

| | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich | Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[b] | Alle Tofacitinib[c] | TNF-Inhibitor (TNFi) |
|---|---|---|---|---|
| Maligne Erkrankungen außer NMSC | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 1,13 (0,87; 1,45) | 1,13 (0,86; 1,45) | 1,13 (0,94; 1,35) | 0,77 (0,55; 1,04) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,47 (1,00; 2,18) | 1,48 (1,00; 2,19) | 1,48 (1,04; 2,09) | |
| Lungenkrebs | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,23 (0,12; 0,40) | 0,32 (0,18; 0,51) | 0,28 (0,19; 0,39) | 0,13 (0,05; 0,26) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,84 (0,74; 4,62) | 2,50 (1,04; 6,02) | 2,17 (0,95; 4,93) | |
| Lymphom | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,07 (0,02; 0,18) | 0,11 (0,04; 0,24) | 0,09 (0,04; 0,17) | 0,02 (0,00; 0,10) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 3,99 (0,45; 35,70) | 6,24 (0,75; 51,86) | 5,09 (0,65; 39,78) | |
| NMSC | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,61 (0,41; 0,86) | 0,69 (0,47; 0,96) | 0,64 (0,50; 0,82) | 0,32 (0,18; 0,52) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,90 (1,04; 3,47) | 2,16 (1,19; 3,92) | 2,02 (1,17; 3,50) | |

[a] Für Malignome außer NMSC, Lungenkrebs und Lymphome auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder nach Absetzen der Behandlung bis Studienende auftraten. Für NMSC auf Grundlage der Ereignisse die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.

| | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich | Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[b] | Alle Tofacitinib[c] | TNF-Inhibitor (TNFi) |
|---|---|---|---|---|

[b] Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.
[c] Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.
Abkürzungen: NMSC = nicht-melanozytärer Hautkrebs, TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre

Die folgenden prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von malignen Erkrankungen, außer NMSC, wurden mit einem multivariaten Cox-Modell mit rückwärtiger Selektion identifiziert: Alter ≥ 65 Jahre und Raucher oder ehemaliger Raucher (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

*Mortalität*
Erhöhte Mortalität wurde bei mit Tofacitinib behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten unter TNF-Inhibitoren festgestellt. Die Mortalität war hauptsächlich durch kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen und Krebserkrankungen bedingt.

Tabelle 15: Inzidenzrate und Hazard Ratio für Mortalität[a]

| | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich | Tofacitinib 10 mg zweimal täglich[b] | Alle Tofacitinib[c] | TNF-Inhibitor (TNFi) |
|---|---|---|---|---|
| Mortalität (jegliche Ursache) | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,50 (0,33; 0,74) | 0,80 (0,57; 1,09) | 0,65 (0,50; 0,82) | 0,34 (0,20; 0,54) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,49 (0,81; 2,74) | 2,37 (1,34; 4,18) | 1,91 (1,12; 3,27) | |
| Tödliche Infektionen | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,08 (0,02; 0,20) | 0,18 (0,08; 0,35) | 0,13 (0,07; 0,22) | 0,06 (0,01; 0,17) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,30 (0,29; 5,79) | 3,10 (0,84; 11,45) | 2,17 (0,62; 7,62) | |
| Tödliche CV-Ereignisse | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,25 (0,13; 0,43) | 0,41 (0,25; 0,63) | 0,33 (0,23; 0,46) | 0,20 (0,10; 0,36) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 1,26 (0,55; 2,88) | 2,05 (0,96; 4,39) | 1,65 (0,81; 3,34) | |
| Tödliche Malignome | | | | |
| IR (95 % KI) pro 100 PJ | 0,10 (0,03; 0,23) | 0,00 (0,00; 0,08) | 0,05 (0,02; 0,12) | 0,02 (0,00; 0,11) |
| HR (95 % KI) gegenüber TNFi | 4,88 (0,57; 41,74) | 0 (0,00; Inf) | 2,53 (0,30; 21,64) | |

[a] Auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.
[b] Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.
[c] Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg zweimal täglich und Tofacitinib 10 mg zweimal täglich.
Abkürzungen: TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre, CV = kardiovaskulär, Inf = unendlich

*Psoriasis-Arthritis*
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib Filmtabletten 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-Ansprechrate und die HAQ-DI-Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Monat 3.

In der Studie PsA-I (OPAL BROADEN) wurden 422 Patienten mit vorhergehendem unzureichenden 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 rando-

misierte 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 16 dargestellt.

**Tabelle 16: Anteil (%) der PsA-Patienten mit klinischem Ansprechen und mittlerer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND**

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

[*] 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 1x 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 ≤ 0,05 gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren
[e] Erreichen einer statistischen Signifikanz innerhalb der ACR-Gruppe (ACR50 und ACR70) bei p ≤ 0,05 gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren
[f] Bei Patienten mit Ausgangswert > 0
[g] Bei Patienten mit Ausgangs-BSA ≥ 3 % und PASI > 0

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 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 Sharp-van 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 ($p \leq 0,05$) der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert in Monat 3 (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des HAQ-DI in den PsA-Studien OPAL BROADEN und OPAL BEYOND

| | 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 | |
| Behandlungsgruppe | 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 ≤ 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

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 deutlichereVerbesserung 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).

*Ankylosierende Spondylitis*
Das klinische Entwicklungsprogramm von Tofacitinib zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit umfasste eine placebokontrollierte konfirmatorische Studie (Studie AS-I). Dabei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 48-wöchige klinische Behandlungsstudie mit 269 erwachsenen Patienten, die auf mindestens zwei NSAR unzureichend angesprochen hatten (unzureichendes klinisches Ansprechen oder Unverträglichkeit). Die Patienten wurden randomisiert und 16 Wochen lang verblindet mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich oder Placebo behandelt. Anschließend wurde die Behandlung bei allen Patienten für weitere 32 Wochen mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich fortgesetzt. Die Patienten hatten eine aktive Erkrankung, definiert

als ein Score von größer oder gleich 4 sowohl im Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) als auch im Rückenschmerz-Score (BASDAI Frage 2) trotz einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroiden oder DMARD.

Etwa 7 % bzw. 21 % der Patienten wandten von Studienbeginn bis Woche 16 begleitend Methotrexat oder Sulfasalazin an. Die Patienten durften von Studienbeginn bis Woche 48 orale Kortikosteroide (8,6 %) und/oder NSAR (81,8 %) in stabiler niedriger Dosis erhalten. Zweiundzwanzig Prozent der Patienten hatten unzureichend auf 1 oder 2 TNF-Blocker angesprochen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 16 ein ASAS20-Ansprechen erreichten.

*Klinisches Ansprechen*
In Woche 16 erreichten die Patienten mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich zu einem höheren Anteil ein ASAS20- und ASAS40-Ansprechen im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 18). Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhielten, wurde das Ansprechen von Woche 16 bis Woche 48 aufrechterhalten.

Tabelle 18: ASAS20- und ASAS40-Ansprechen in Woche 16, Studie AS-I

| | Placebo (n = 136) | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (n = 133) | Differenz gegenüber Placebo (95 % KI) |
|---|---|---|---|
| ASAS20-Ansprechen*, % | 29 | 56 | 27 (16, 38)** |
| ASAS40-Ansprechen*, % | 13 | 41 | 28 (18, 38)** |

* Fehler 1. Art kontrolliert
** p < 0,0001

Die Wirksamkeit von Tofacitinib wurde bei bDMARD-naiven Patienten und Patienten mit unzureichendem Ansprechen (IR, inadequate responders) auf TNF/Vorbehandlung mit bDMARD (Non-IR) nachgewiesen (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: ASAS20- und ASAS40-Ansprechen (%) je nach vorhergehender Behandlung in Woche 16, Studie AS-I

| Vorhergehende Behandlung | Wirksamkeits-Endpunkt | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ASAS20 | | | ASAS40 | | |
| | Placebo n | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n | Differenz gegenüber Placebo (95 % KI) | Placebo n | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n | Differenz gegenüber Placebo (95 % KI) |
| bDMARD-naiv | 105 | 102 | 28 (15, 41) | 105 | 102 | 31 (19, 43) |
| TNFi-IR oder Vorbehandlung mit bDMARD (Non-IR) | 31 | 31 | 23 (1, 44) | 31 | 31 | 19 (2, 37) |

ASAS20 = Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 20 % und ≥ 1 Einheit in mindestens 3 Domänen auf einer Skala von 0 bis 10 sowie keine Verschlechterung um ≥ 20 % und ≥ 1 Einheit in der verbleibenden Domäne; ASAS40 = Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 40 % und ≥ 2 Einheiten in mindestens 3 Domänen auf einer Skala von 0 bis 10 sowie keine Verschlechterung in der verbleibenden Domäne; bDMARD = biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; KI = Konfidenzintervall; Non-IR = nicht-unzureichendes Ansprechen; TNFi-IR = Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Tumornekrosefaktor-Inhibitor

Wie in Tabelle 20 zu sehen, waren die Verbesserungen bei den Komponenten des ASAS-Ansprechens und bei anderen Messwerten der Krankheitsaktivität unter Tofacitinib 5 mg zweimal täglich in Woche 16 höher als bei Placebo. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhielten, hielten die Verbesserungen von Woche 16 bis Woche 48 an.

Tabelle 20: ASAS-Komponenten und andere Messwerte für die Krankheitsaktivität in Woche 16, Studie AS-I

| | Placebo (n = 136) | | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (n = 133) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ausgangswert (Mittelwert) | Woche 16 (LSM-Veränderung gegenüber Ausgangs-wert) | Ausgangswert (Mittelwert) | Woche 16 (LSM-Veränderung gegenüber Ausgangs-wert) | Differenz gegenüber Placebo (95 %- KI) |
| ASAS-Komponenten | | | | | |

| | Placebo (n = 136) | | Tofacitinib 5 mg zweimal täglich (n = 133) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ausgangswert (Mittelwert) | Woche 16 (LSM-Verände-rung gegenüber Ausgangs-wert) | Ausgangswert (Mittelwert) | Woche 16 (LSM-Verände-rung gegenüber Ausgangs-wert) | Differenz gegenüber Placebo (95 %- KI) |
| - Patient Global Assessment of Disease Activity (0–10)[a,*] | 7,0 | -0,9 | 6,9 | -2,5 | -1,6 (-2,07; -1,05)** |
| - Rückenschmerzen insge-samt - (0–10)[a,*] | 6,9 | -1,0 | 6,9 | -2,6 | -1,6 (-2,10; -1,14)** |
| - BASFI (0–10)[b,*] | 5,9 | -0,8 | 5,8 | -2,0 | -1,2 (-1,66; -0,80)** |
| - Entzündung (0–10)[c,*] | 6,8 | -1,0 | 6,6 | -2,7 | -1,7 (-2,18; -1,25)** |
| BASDAI-Score[d] | 6,5 | -1,1 | 6,4 | -2,6 | -1,4 (-1,88; -1,00)** |
| BASMI[e,*] | 4,4 | -0,1 | 4,5 | -0,6 | -0,5 (-0,67; -0,37)** |
| hsCRP[f,*] (mg/dl) | 1,8 | -0,1 | 1,6 | -1,1 | -1,0 (-1,20; -0,72)** |
| ASDAScrp[g,*] | 3,9 | -0,4 | 3,8 | -1,4 | -1,0 (-1.16; -0,79)** |

* Fehler 1. Art kontrolliert

** p<0,0001

[a] Messung auf numerischer Skala mit 0 = keine Aktivität oder keine Schmerzen, 10 = hohe Aktivität oder schwerste Schmerzen

[b] Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index gemessen auf einer numerischen Rating-Skala mit 0 = einfach und 10 = unmöglich

[c] Entzündung ist der Mittelwert von zwei Patienten-Selbstbewertungen der Morgensteifigkeit im BASDAI.

[d] Gesamtscore des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

[e] Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

[f] hochsensitives C-reaktives Protein

[g] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score mit C-reaktivem Protein

LSM = Mittelwert der kleinsten Quadrate (least squares mean)

*Andere gesundheitsbezogene Ergebnisse*

Patienten, die mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich behandelt wurden, erzielten in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert größere Verbesserungen des Gesamtscores der Instrumente Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL, -4,0 gegenüber -2,0) und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F, 6,5 gegenüber 3,1) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (p<0,001). Bei Patienten, die mit Tofacitinib 5 mg zweimal täglich behandelt wurden, wurden im Short Form Health Survey Version 2 (SF-36v2) in der Domäne Physical Component Summary (PCS) in Woche 16 durchweg größere Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert verzeichnet, als bei Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

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

Nach Einnahme von Tofacitinib 11 mg Retardtablette werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach 4 Stunden erreicht und die Halbwertszeit beträgt ca. 6 Stunden. Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 48 Stunden mit vernachlässigbarer Akkumulation nach einmal täglicher Einnahme erreicht. Steady-State AUC und $C_{max}$ von Tofacitinib für Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich eingenommen entsprechen denen von Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich eingenommen.

Resorption und Verteilung

Die gleichzeitige Einnahme von Tofacitinib 11 mg Retardtabletten mit einer fettreichen Mahlzeit bewirkte keine Veränderungen des AUC-Werts, aber die $C_{max}$ erhöhte sich um 27 %.

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 a-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 Stereo-Konversion festgestellt. Die pharmakologische Aktivität von Tofacitinib wird dem Muttermolekül zugeschrieben. *In vitro* ist Tofacitinib ein Substrat für MDR1, jedoch nicht für *Breast Cancer Resistance*-Protein (BCRP), OATP1B1/1B3 oder OCT1/2.

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 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 AS 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.

Wechselwirkungen

Tofacitinib ist weder ein Inhibitor, noch ein Induktor von CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4). Es ist kein Inhibitor von UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7). Tofacitinib ist in klinisch bedeutsamer Konzentration kein Inhibitor von MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 oder MRP.

Vergleich der PK von Retardtabletten und Filmtabletten

Tofacitinib 11 mg Retardtabletten einmal täglich zeigten gegenüber Tofacitinib 5 mg Filmtabletten zweimal täglich eine pharmakokinetische Äquivalenz (AUC und $C_{max}$).

## 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 6- oder 3-Fachen 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 Leydigschen Zellen auf: Benigne Tumoren der Leydig-Zellen bei der Ratte sind nicht mit einem Risiko für Tumoren der Leydigschen 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. In Studien an juvenilen Ratten und Affen hatte Tofacitinib bei Expositionen, die mit den für den Menschen zugelassenen Dosen vergleichbar waren, keine Auswirkungen auf die Knochenentwicklung bei männlichen oder weiblichen Tieren.

In Studien mit juvenilen Tieren wurden keine auf Tofacitinib bezogenen Befunde erhoben, die auf eine höhere Sensitivität pädiatrischer Populationen im Vergleich zu Erwachsenen hinweisen. In einer Fertilitätsstudie an juvenilen Ratten gab es keine Hinweise auf eine Entwicklungstoxizität, es wurden keine Auswirkungen auf die sexuelle Reifung festgestellt, und es gab keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (Paarung und Fertilität) nach der Geschlechtsreife. In einer 1-monatigen Studie an juvenilen Ratten und einer 39-wöchigen Studie an juvenilen Affen wurden durch Tofacitinib bedingte Auswirkungen auf immunologische und hämatologische Parameter beobachtet, die einer JAK1/3- und JAK2-Inhibition entsprechen. Diese Auswirkungen waren reversibel und stimmten mit denjenigen überein, die auch bei erwachsenen Tieren bei ähnlichen Expositionen beobachtet wurden.

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Sorbitol (E 420)
Hyetellose
Copovidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Celluloseacetat
Hyprolose (E 463)
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Eisen(III)-oxid (E 172)

Drucktinte

Schellack (E 904)
Ammoniumhydroxid (E 527)
Propylenglycol (E 1520)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

## 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 aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit 2x Kieselgel als Trockenmittel und kindergesicherten Polypropylen-Verschlüssen mit 30 oder 90 Retardtabletten.

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/PVC/Aluminiumfolie mit 7 Retardtabletten.
Jede Blisterpackung enthält 28 oder 91 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/010
EU/1/17/1178/011
EU/1/17/1178/012
EU/1/17/1178/013

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. März 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

## 12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
XELJANZ 11 mg Retardtabletten
28 Retardtabletten (N2)
91 Retardtabletten (N3)

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
28 Retardtabletten

## 13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 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