

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ 5 mg Filmtabletten
XELJANZ 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 59,44 mg Lactose.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 118,88 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

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

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

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

Psoriasis-Arthritis

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

Colitis ulcerosa

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit MTX nicht erforderlich.

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

Erneute Behandlung bei CU

Falls die Therapie unterbrochen wird, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Tofacitinib in Betracht gezogen werden. Sofern es zu einem Verlust des Ansprechens kam, kann eine erneute Einleitung der Therapie mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erwogen werden. In klinischen Studien

wurde die Behandlung bis zu 1 Jahr lang unterbrochen. Die Wirksamkeit kann durch 8-wöchige Behandlung mit zweimal täglich 10 mg wieder erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

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

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

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

Tabelle 1: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (ALC) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm³)	Empfehlung
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500-750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über 750 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

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

Tabelle 2: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (ANC) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm³)	Empfehlung
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500-1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei Patienten, die zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib reduziert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhalten, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ANC über 1.000 sollte die Behandlung im klinisch angemessenen Rahmen wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

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

Tabelle 3: Niedriger Hämoglobinwert

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

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 Abschnitte 4.4 und 4.5), wie folgt halbiert werden:

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

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Tabelle 4: Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tabelle 5: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Tofacitinib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit anderen Therapien

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

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

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

Schwere Infektionen

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

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

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

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

Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Behandlung ist zu unterbrechen, wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Infektion, 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 immungeschwächte Patienten geeignet sind. Außerdem ist eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten, und die Patienten sind engmaschig zu überwachen.

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

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

Tuberkulose

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

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

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

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

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

Virusreaktivierung

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

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

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

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

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

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten traten Lymphome auf. Patienten mit rheumatoider Arthritis, insbesondere solche mit hochaktivem Krankheitsverlauf, haben für die Entwicklung von Lymphomen möglicherweise ein höheres Risiko (bis zu einem Mehrfachen) als die Allgemeinbevölkerung. Die Wirkung von Tofacitinib auf die Bildung von Lymphomen ist unklar.

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Interstitielle Lungenerkrankung

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

Magen-Darm-Perforationen

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

Kardiovaskuläres Risiko

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

Leberenzyme

Die Behandlung mit Tofacitinib ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 Leberenzymtests). Bei der Einleitung einer Tofacitinib-Behandlung von Patienten mit erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ist Vorsicht geboten, besonders dann, wenn sie in Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. MTX, eingeleitet wird. Nach Beginn der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und eine sofortige Abklärung von beobachteten Leberenzymanstiegen empfohlen, um mögliche Fälle einer arzneimittelbedingten Leberschädigung zu erkennen. Bei Verdacht einer arzneimittelbedingten Leberschädigung sollte die Einnahme von Tofacitinib solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

Überempfindlichkeit

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

Laborparameter

Lymphozyten

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

Neutrophile

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

Hämoglobin

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

Überwachung der Lipidwerte

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

Impfungen

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

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

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte mindestens 2 Wochen, vorzugsweise aber 4 Wochen vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib erfolgen, oder gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen zur Anwendung von immunmodulierenden Arzneimitteln. Bezüglich einer Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib liegen keine Daten vor.

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

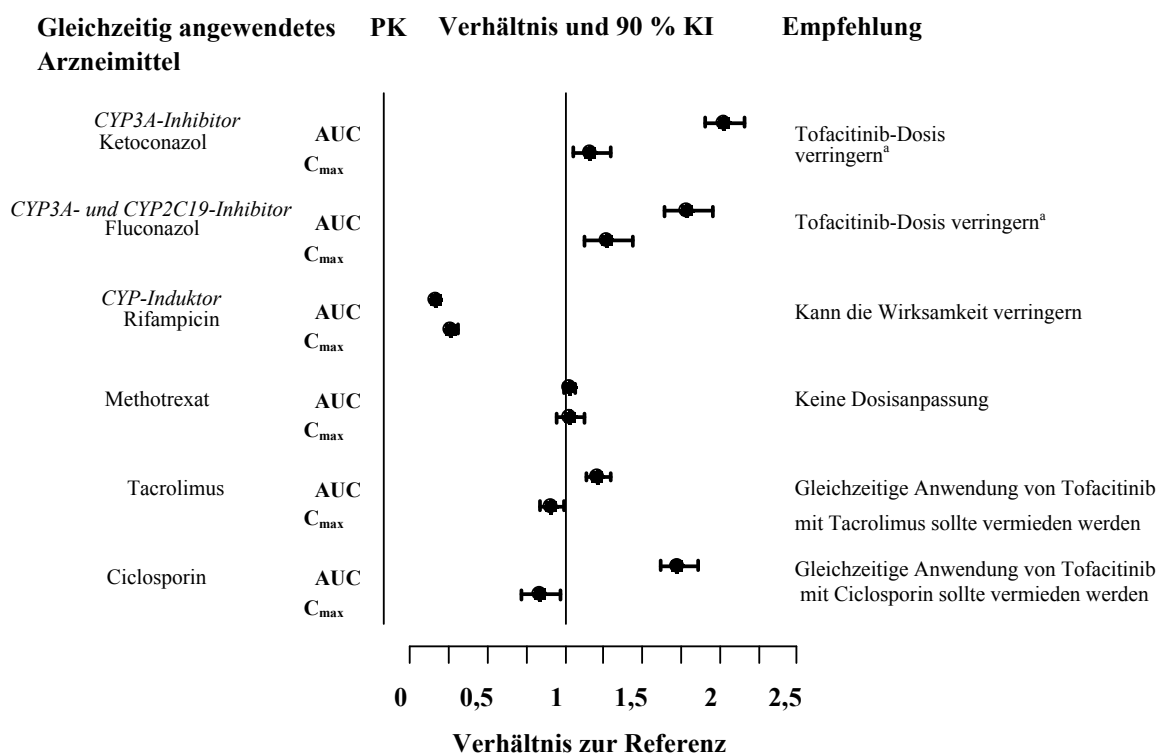
Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik (PK) von Tofacitinib durch andere Arzneimittel

Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die Tofacitinib-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken 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 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 zweimal täglich 10 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf zweimal täglich 5 mg verringert werden. Bei Patienten, die zweimal täglich 5 mg erhalten, sollte die Tofacitinib-Dosis auf einmal täglich 5 mg verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Fertilität

Es wurden keine formalen Studien zur möglichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tofacitinib beeinträchtigte bei Ratten die weibliche Fertilität, aber nicht die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Rheumatoide Arthritis

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten im Zusammenhang mit Tofacitinib berichteten schweren Infektionen waren Pneumonie, Cellulitis, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Divertikulitis und Appendizitis. Zu den im Zusammenhang mit Tofacitinib berichteten opportunistischen Infektionen gehörten TB und andere mykobakterielle Infektionen, Infektionen mit Cryptococcus, Histoplasmose, ösophageale Candidose, multidermatomaler Herpes Zoster, Cytomegalievirus, BK-Virus-Infektionen und Listeriose. Einige Patienten wiesen eine disseminierte statt einer lokalisierten Erkrankung auf. Andere, nicht in klinischen Studien berichtete schwere Infektionen können ebenfalls auftreten (z. B. Coccidioidomykose).

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

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

Psoriasis-Arthritis

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien an RA-, PsA- und CU-Patienten nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien, die wie folgt festgelegt sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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 6: Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie Influenza Herpes Zoster Harnwegsinfekt Sinusitis Bronchitis Nasopharyngitis Pharyngitis	Tuberkulose Divertikulitis Pyelonephritis Cellulitis Herpes simplex Virale Gastroenteritis Virusinfektion	Sepsis Urosepsis Disseminierte Tuberkulose Nekrotisierende Fasziitis Bakteriämie Staphylokokken- Bakteriämie <i>Pneumocystis jirovecii</i> - Pneumonie Pneumokokken- Pneumonie Bakterielle Pneumonie Enzephalitis Atypische mykobakterielle Infektion Zytomegalovirus- Infektion Bakterielle Arthritis	Tuberkulose des Zentralnerven- systems Kryptokokken- Meningitis <i>Mycobacterium- avium</i> -Komplex- Infektion	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Nicht- melanozytärer Hautkrebs			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Leukopenie Lymphopenie Neutropenie			
Erkrankungen des Immunsystems					Arzneimittel- Überempfindlich- keit* Angioödem* Urtikaria*
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Dyslipidämie Hyperlipidämie Dehydrierung			

Systemorgan- klasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie			
Gefäßerkrankun- gen	Hypertonie				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	Husten	Dyspnoe Verstopfte Nebenhöhlen			
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Bauchschmerzen Erbrechen Diarrhö Übelkeit Gastritis Dyspepsie				
Leber- und Gallenerkrankun- gen		Lebersteatose			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Ausschlag	Erythem Pruritus			
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Arthralgie	Skelettmuskel- schmerzen Gelenkschwellun- g Tendinitis			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungso- rt	Pyrexie Peripheres Ödem Fatigue				

Systemorgan- klasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Untersuchungen	Erhöhte Kreatin- phosphokinase im Blut	Erhöhte Leberenzymwert e Erhöhung der Transaminasen Anomaler Leberfunktionste st Erhöhter Gamma- Glutamyltrans- ferasewert Erhöhter Blut- Kreatininspiegel Erhöhter Blut- cholesterinspiege l Erhöhter Lipoprotein- Cholesterinwert niedriger Dichte Gewichtszunahm e			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Bänderdehnung Muskelzerrung			

*Daten aus Spontanberichten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allgemeine Infektionen

Rheumatoide Arthritis

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

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

Schwere Infektionen

Rheumatoide Arthritis

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

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

In der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen betrug die Gesamthäufigkeit schwerer Infektionen unter Tofacitinib 2,4 bzw. 3,0 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die Tofacitinib-Gruppen mit zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg. Die häufigsten schweren Infektionen waren Pneumonie, Herpes Zoster, Harnwegsinfekt, Cellulitis, Gastroenteritis und Divertikulitis. Es wurden Fälle opportunistischer Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Colitis ulcerosa

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

Schwere Infektionen bei älteren Patienten

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

Virusreaktivierung

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

Laboruntersuchungen

Lymphozyten

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

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

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

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

Neutrophile

In den kontrollierten klinischen RA-Studien kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich 10 mg zusammengenommen, bei 0,08 % der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ANC-Werte unter 1.000 Zellen/mm³. In keiner Patientengruppe wurden bestätigte Abnahmen der ANC unter 500 Zellen/mm³ beobachtet. Es war kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Neutropenie und dem Auftreten schwerer Infektionen zu erkennen.

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

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

Leberenzymtests

Bestätigte Erhöhungen der Leberenzymwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normal-Grenzwerts (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 angewandeter DMARD, eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Senkung der Tofacitinib-Dosis zu einer Abnahme oder Normalisierung der Leberenzymwerte.

Im kontrollierten Teil der RA-Monotherapie-Studie der Phase 3 (0-3 Monate, Studie I, siehe Abschnitt 5.1) wurden ALT-Anstiege oberhalb 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 den klinischen CU-Studien waren Veränderungen von Leberenzymwerten, die unter der Behandlung mit Tofacitinib beobachtet wurden, ähnlich denen, die in klinischen RA-Studien festgestellt wurden.

Lipide

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

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

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Tofacitinib ist ein potenter, selektiver Inhibitor der JAK-Familie. In Enzym-Assays hemmt Tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße TyK2. Im Gegensatz dazu zeichnet sich Tofacitinib durch eine hohe Selektivität gegenüber anderen Kinasen des menschlichen Genoms aus. In menschlichen Zellen hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren, mit 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 natürlichen Killerzellen (CD16/56+) verbunden, wobei maximale Verringerungen schätzungsweise etwa 8–10 Wochen nach Therapiebeginn auftraten. Nach Beendigung der Behandlung hatten sich diese Veränderungen innerhalb von 2–6 Wochen im Allgemeinen wieder normalisiert. Die Behandlung mit Tofacitinib ging mit einem dosisabhängigen Anstieg der B-Lymphozyten einher. Die Veränderungen der Anzahl zirkulierender T-Lymphozyten und ihrer Untergruppen (CD3+, CD4+ und CD8+) waren gering und uneinheitlich.

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

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

Nach Beginn der Behandlung mit Tofacitinib wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ein rascher Abfall des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum festgestellt, der während der weiteren

Behandlung bestehen blieb. Die unter Tofacitinib beobachteten Veränderungen des CRP normalisieren sich innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung nicht vollständig, was eine 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 (Zostavax[®]) 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 anschließend eine robuste, wenn auch verzögerte humorale und zellvermittelte Immunantwort auf den Impfstoff (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib wurden in 6 randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen-Studien bei über 18 Jahre alten Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, diagnostiziert nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), untersucht. Tabelle 7 enthält Informationen über das jeweilige Studiendesign und die Populationsmerkmale.

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

Studien	Studie I (ORAL Solo)	Studie II (ORAL Sync)	Studie III (ORAL Standard)	Studie IV (ORAL Scan)	Studie V (ORAL Step)	Studie VI (ORAL Start)	Studie VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naiv ^a	MTX-IR
Kontrolle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Begleittherapie	Keine ^b	csDMARDs	MTX	MTX	MTX	Keine ^b	3 parallele Studienarme: <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib-Monotherapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Hauptmerkmale	Monotherapie	Verschiedene csDMARDs	Wirkstoff-Kontrolle (ADA)	Röntgen	TNFi-IR	Monotherapie, Wirkstoffvergleich (MTX), Röntgen	Tofacitinib mit und ohne MTX im Vergleich zu ADA mit MTX
Anzahl der behandelten Patienten	610	792	717	797	399	956	1.146
Gesamtstudiendauer	6 Monate	1 Jahr	1 Jahr	2 Jahre	6 Monate	2 Jahre	1 Jahr
Ko-primäre Wirksamkeits-Endpunkte ^c	Monat 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (ESR) < 2,6	Monat 6: ACR20 DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 6: ACR20 DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 6: ACR20 mTSS DAS28-4 (ESR) < 2,6 Monat 3: HAQ-DI	Monat 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4 (ESR) < 2,6	Monat 6: mTSS ACR70	Monat 6: ACR50
Zeitpunkt der obligatorischen Umstellung von Placebo auf zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib	Monat 3	Monat 6 (Placebo-Patienten mit einem Rückgang der Anzahl geschwollener und schmerzempfindlicher Gelenke von < 20 % wurden nach 3 Monaten auf Tofacitinib umgestellt)			Monat 3	N. z.	N. z.

^a. ≤ 3 wöchentliche Dosen (MTX-naiv)

^b. Malariamittel waren zulässig.

^c. Ko-primäre Endpunkte: mittlere mTSS-Änderung gegenüber Ausgangswert; Anteil der Patienten, die ACR-Ansprechraten von 20 oder 70 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-Ansprechräte

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

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

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

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

ORAL Solo: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD				
Endpunkt	Zeitpunkt	Placebo n = 122	2 x täglich 5 mg Tofacitinib- Monotherapie n = 241	2 x täglich 10 mg Tofacitinib- Monotherapie n = 243
ACR20	Monat 3	26	60***	65***
	Monat 6	N. z.	69	71
ACR50	Monat 3	12	31***	37***
	Monat 6	N. z.	42	47
ACR70	Monat 3	6	15*	20***
	Monat 6	N. z.	22	29
ORAL Sync: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARD				
Endpunkt	Zeitpunkt	Placebo + DMARD(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 n = 384	2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 376	Adalimumab + MTX n = 386
ACR20	Monat 3	62,50	70,48†	69,17
	Monat 6	62,84	73,14†	70,98
	Monat 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Monat 3	31,51	40,96†	37,31
	Monat 6	38,28	46,01†	43,78
	Monat 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Monat 3	13,54	19,41†	14,51
	Monat 6	18,23	25,00†	20,73
	Monat 12	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05

**p < 0,001

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

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

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 einer klinischen Remission entsprechenden DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) in den Studien ORAL Step, ORAL Sync und ORAL Standard wird in Tabelle 9 dargestellt.

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

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

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

Röntgenologisches Ansprechen

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

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

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

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

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

Tabelle 10: Röntgenologische Änderungen nach 6 und 12 Monaten

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

^a SA = Standardabweichung

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

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

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

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Tofacitinib allein oder in Kombination mit MTX führte zu Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, die mit dem HAQ-DI beurteilt wurde. Im Vergleich zu Placebo hatte sich bei Patienten, die zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib erhielten, die körperliche Funktionsfähigkeit in Monat 3 (Studien ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard und ORAL Step) und 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 oder 10 mg Tofacitinib erhielten, bereits in Woche 2 signifikant größere Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber Placebo festzustellen. Die HAQ-DI-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in den Studien ORAL Standard, ORAL Step und ORAL Sync sind in Tabelle 11 dargestellt.

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

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

*** p < 0.0001, Tofacitinib im Vergleich zu Placebo + MTX, KQ = kleinste Quadrate, n = Anzahl der Patienten, QOW = jede zweite Woche, n.z. = nicht zutreffend, HAQ-DI = Fragebogen zur Erfassung des Behinderungsgrads (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

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

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

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

Dauerhaftigkeit des klinischen Ansprechens

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

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

Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib wurden in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien an erwachsenen Patienten mit aktiver PsA (≥ 3 geschwollene und ≥ 3 schmerzempfindliche Gelenke) untersucht. Die Patienten mussten beim Screening-Termin eine aktive Psoriasis vulgaris aufweisen. In beiden Studien waren die primären Endpunkte die ACR20-Ansprechrates 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 randomisierte Patienten wurden in Monat 3 verblindet auf Tofacitinib 5 mg oder Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umgestellt und bis Monat 6 behandelt.

Krankheitszeichen und Symptome

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

Tabelle 12: 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	
Behandlungsgruppe	Placebo	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich	Adalimumab 40 mg s.c. q2w	Placebo	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Monat 3	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
Monat 6	n. a.	59 %	64 %	n. a.	60 %
Monat 12	n. a.	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Monat 3	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
Monat 6	n. a.	38 %	42 %	n. a.	38 %
Monat 12	n. a.	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Monat 3	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
Monat 6	n. a.	18 %	30 %	n. a.	21 %
Monat 12	n. a.	23 %	29 %	-	-
Δ LEI ^f					
Monat 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Monat 6	n. a.	-1,3	-1,3	n. a.	-1,5
Monat 12	n. a.	-1,7	-1,6	-	-
Δ DSS ^f					
Monat 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Monat 6	n. a.	-5,2	-5,4	n. a.	-6,0
Monat 12	n. a.	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
Monat 3	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
Monat 6	n. a.	46 %	55 %	n. a.	34 %
Monat 12	n. a.	56 %	56 %	-	-

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

Abkürzungen: BSA = Körperoberfläche (*body surface area*), Δ LEI = Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des Leeds-Enthesitis-Index, Δ DSS = 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 $p \leq 0,05$ gemäß vordefiniertem Step-Down-Verfahren

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

^f Bei Patienten mit Ausgangswert > 0

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

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 13).

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

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

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

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

^a Unzureichendes Ansprechen auf mindestens ein konventionelles synthetisches DMARD (csDMARD) aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit

^b Unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor (TNFi) aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit

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

Die HAQ-DI-Responder-Rate (Ansprechen definiert als Verringerung gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 0,35$) 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 $\leq 0,05$). Verbesserungen gegenüber den Ausgangswerten des SF-36v2 und FACIT-F wurden bis Monat 6 (OPAL BROADEN und OPAL BEYOND) und Monat 12 (OPAL BROADEN) aufrechterhalten.

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

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU (Mayo-Score 6–12, endoskopischer Subscore ≥ 2 und Subscore für Rektalblutungen ≥ 1) wurden in 3 multizentrischen, doppelblind-randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien untersucht: 2 identische Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 und OCTAVE Induction 2), gefolgt von 1 Studie zur Erhaltungstherapie (OCTAVE Sustain). In die Studien aufgenommen wurden Patienten, bei denen mindestens 1 konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder ein TNF-Inhibitor, versagt hatten. Eine gleichzeitige Behandlung mit oral angewendeten Aminosalicylaten und Kortikosteroiden (Tageshöchst-dosis 25 mg Prednison oder Äquivalent) in gleichbleibender Dosierung waren zulässig. Kortikosteroide mussten innerhalb von 15 Wochen nach Eintritt in die Erhaltungsstudie ausschleichend abgesetzt werden. Tofacitinib wurde als Monotherapie bei CU angewendet (d. h. ohne gleichzeitige Anwendung von Biologika und Immunosuppressiva).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Endpunkt	OCTAVE Induction 1			
	Zentraler Endoskopiebefund		Lokaler Endoskopiebefund	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich	Placebo	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich
	n = 122	n = 476	n = 122	n = 476
Remission ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^b	15,6 %	31,3 % [†]	23,0 %	42,4 %*
Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Klinisches Ansprechen ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
Endpunkt	OCTAVE Induction 2			
	Zentraler Endoskopiebefund		Lokaler Endoskopiebefund	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich	Placebo	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich
	n = 112	n = 429	n = 112	n = 429
Remission ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Klinisches Ansprechen ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

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

n = Anzahl Patienten im Analysensatz.

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

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

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

^d. Klinisches Ansprechen, definiert als Verringerung des Mayo-Scores gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 %, mit gleichzeitiger Verringerung des Subscores für Rektalblutungen um ≥ 1 Punkte bzw. absolutem Subscore für Rektalblutungen von 0 oder 1.

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

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

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

TNF = Tumornekrosefaktor, n = Anzahl Patienten im Analysesatz

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

^b. Einschließlich TNF-Inhibitor-naiver Patienten

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

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

Studie zur Erhaltungstherapie (OCTAVE Sustain)

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

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

Ein signifikant größerer Anteil an Patienten sowohl in der Behandlungsgruppe mit zweimal täglich 5 mg als auch zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erreichte in Woche 52 im Vergleich zu Placebo die

folgenden Endpunkte: Remission, Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds, Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefunds, Anhalten des klinischen Ansprechens, Remission bei Patienten in Remission bei Studienbeginn und anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn (siehe Tabelle 17).

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

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

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

n = Anzahl Patienten im Analysesatz.

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

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

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

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

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

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

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

In beiden Untergruppen von Patienten mit oder ohne vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen erreichte ein größerer Anteil von Patienten, die entweder mit zweimal täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib behandelt wurden, in Woche 52 der Studie OCTAVE Sustain im Vergleich zu Placebo die

folgenden Endpunkte: Remission, Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefunds oder anhaltende Kortikosteroid-freie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei Patienten in Remission bei Studienbeginn (siehe Tabelle 18). Die Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo war in der Untergruppe von Patienten ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen unter zweimal täglich 5 mg und 10 mg Tofacitinib ähnlich. In der Untergruppe von Patienten mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen war die beobachtete Behandlungsdifferenz gegenüber Placebo unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in Bezug auf den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte um 9,7–16,7 Prozentpunkte numerisch größer als unter zweimal täglich 5 mg Tofacitinib.

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

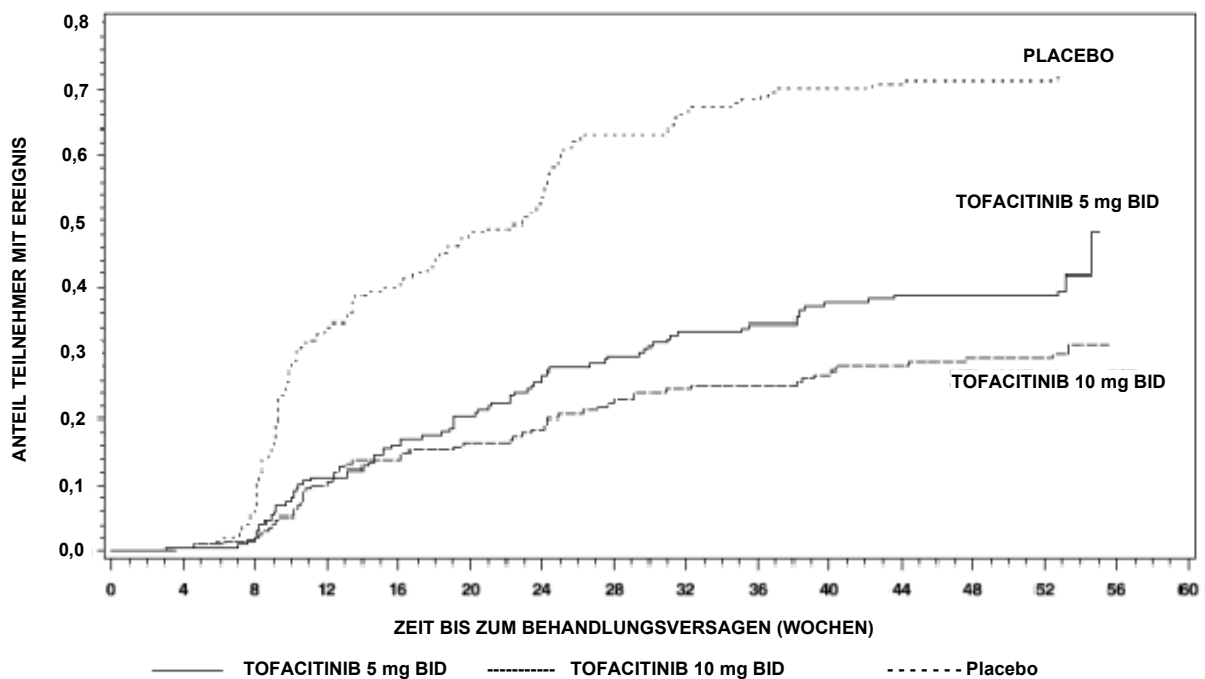
Endpunkt	Placebo n = 198	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich n = 198	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich n = 197
Remission^a			
Mit vorhergehendem TNF-Inhibitor-Versagen	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Ohne vorhergehendes TNF-Inhibitor-Versagen ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2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

TNF = Tumornekrosefaktor, n = Anzahl Patienten im Analysesatz

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

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

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



$p < 0,0001$ für Tofacitinib 5 mg zweimal täglich gegenüber Placebo
 $p < 0,0001$ für Tofacitinib 10 mg zweimal täglich gegenüber Placebo
 BID = zweimal täglich

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

Ergebnisse in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

Offene Erweiterungsstudie (OCTAVE Open)

Patienten ohne klinisches Ansprechen in einer der Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2) nach 8 Wochen Behandlung mit zweimal täglich 10 mg Tofacitinib durften an

einer offenen Erweiterungsstudie (OCTAVE Open) teilnehmen. Nach weiteren 8 Wochen unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in OCTAVE Open erreichten 53 % der Patienten (154/293) ein klinisches Ansprechen und 14 % der Patienten (42/293) eine Remission.

Bei Patienten mit klinischem Ansprechen auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in einer der Induktionsstudien (OCTAVE Induction 1 oder OCTAVE Induction 2), aber anschließendem Therapieversagen nach Senkung der Dosis auf zweimal täglich 5 mg Tofacitinib oder Behandlungsunterbrechung in OCTAVE Sustain (durch Randomisierung auf Placebo) wurde die Dosis in OCTAVE Open auf zweimal täglich 10 mg Tofacitinib erhöht. Nach 8 Wochen unter zweimal täglich 10 mg Tofacitinib in OCTAVE Open erreichten 35 % der Patienten (20/58), die in OCTAVE Sustain zweimal täglich 5 mg Tofacitinib erhielten, und 40 % der Patienten (40/99) mit Dosisunterbrechung in OCTAVE Sustain eine Remission. In Monat 12 der Studie OCTAVE Open waren jeweils 52 % (25/48) und 45 % (37/83) dieser Patienten in Remission.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Resorption und Verteilung

Tofacitinib wird gut resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %. Die gleichzeitige Einnahme von Tofacitinib mit einer fettreichen Mahlzeit bewirkte keine Veränderungen des AUC-Werts, aber die C_{max} verringerte sich um 32 %. In klinischen Studien wurde Tofacitinib unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

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

Biotransformation und Elimination

Tofacitinib wird zu etwa 70 % über hepatische Metabolisierung und zu 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der Metabolismus von Tofacitinib erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C19. In einer Studie am Menschen mit radioaktiven Markern wurde über 65 % der im Blut vorhandenen Gesamtradioaktivität dem unveränderten Wirkstoff zugeschrieben. Die restlichen 35 % wurden 8 Metaboliten zugeschrieben, die jeweils mit weniger als 8 % zur Gesamtradioaktivität beitrugen. Alle Metaboliten wurden in Tierarten beobachtet und haben in Bezug auf die JAK1/3-Inhibition schätzungsweise weniger als 10 % der Wirksamkeit von Tofacitinib. In menschlichen Proben wurden keine Anzeichen einer Stereo-Konversion festgestellt. Die pharmakologische Aktivität von Tofacitinib wird dem Muttermolekül zugeschrieben. Tofacitinib ist weder ein Inhibitor, noch ein Induktor von CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4), und es ist kein Inhibitor von UGT (UGT1A1, UGT1A4,

UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7). *In vitro* ist Tofacitinib ein Substrat für MDR1, jedoch nicht für *Breast Cancer Resistance*-Protein (BCRP), OATP1B1/1B3 oder OCT1/2, und ist bei klinisch bedeutsamen Konzentrationen kein Inhibitor von MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 oder MRP.

Pharmakokinetik bei Patienten

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

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von RA-Patienten ergab, dass die systemische Exposition (AUC) von Tofacitinib bei extremen Körpergewichten (40 kg, 140 kg) ähnlich war (innerhalb 5 %) wie bei einem Patienten mit einem Gewicht von 70 kg. Ältere Patienten im Alter von 80 Jahren haben schätzungsweise eine um weniger als 5 % höhere AUC als Patienten im Durchschnittsalter von 55 Jahren. Frauen haben schätzungsweise eine um 7 % geringere AUC als Männer. Die verfügbaren Daten haben darüber hinaus gezeigt, dass keine größeren Unterschiede bzgl. der Tofacitinib-AUCs zwischen hellhäutigen, dunkelhäutigen und asiatischen Patienten bestehen. Es wurde eine annähernd lineare Beziehung zwischen Körpergewicht und Verteilungsvolumen beobachtet, was zu höheren Spitzenkonzentrationen (C_{max}) und geringeren Minimumkonzentrationen (C_{min}) bei leichteren Patienten führt. Dieser Unterschied gilt jedoch als nicht klinisch relevant. Die interindividuelle Variabilität (prozentualer Variationskoeffizient) der AUC von Tofacitinib liegt schätzungsweise bei 27 %.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Studienteilnehmer mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min), mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) hatten im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion eine um 37 %, 43 % bzw. 123 % höhere AUC (siehe Abschnitt 4.2). Bei Teilnehmern mit Nierenerkrankung im Endstadium (*end-stage renal disease*, ESRD) war der Beitrag der Dialyse zur Gesamtclearance von Tofacitinib relativ gering. Nach einer Einzeldosis von 10 mg war die mittlere AUC bei Teilnehmern mit ESRD basierend auf den Konzentrationen, die an den Nicht-Dialyse-Tagen gemessen wurden, etwa 40 % (90 % Konfidenzintervalle: 1,5–95 %) höher als bei Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion. In klinischen Studien wurde Tofacitinib nicht bei Patienten geprüft, deren Ausgangs-Kreatinin-Clearance (Schätzung nach Cockcroft-Gault-Gleichung) weniger als 40 ml/min betrug (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nichtklinischen Studien wurden Auswirkungen auf das Immunsystem und das blutbildende System beobachtet, die den pharmakologischen Eigenschaften (JAK-Hemmung) von Tofacitinib zugeschrieben wurden. Bei klinisch relevanten Dosen wurden sekundäre Auswirkungen einer Immunsuppression wie etwa bakterielle und virale Infektionen und Lymphome festgestellt. Lymphome wurden bei 3 von 8 adulten Affen beim Sechsfachen oder Dreifachen des klinischen Tofacitinib-Expositionsspiegels (AUC des ungebundenen Wirkstoffs beim Menschen bei einer Dosis von zweimal

täglich 5 mg oder 10 mg) beobachtet und bei 0 von 14 juvenilen Affen beim Fünf- oder Zweieinhalbfachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg. Die Exposition von Affen, bei der keine schädigende Wirkung in Bezug auf Lymphome beobachtet wurde (*no observed adverse effect level*, NOAEL), entsprach ungefähr dem Ein- oder 0,5-Fachen des klinischen Expositionsspiegels bei zweimal täglich 5 mg oder 10 mg. Sonstige Befunde bei Dosen, die die humane Exposition überstiegen, schlossen Auswirkungen auf das hepatische und gastrointestinale System ein.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Hypromellose 6cP (E 464)
Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol 3350
Triacetin (E 1518)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (nur 10-mg-Stärke)
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) (nur 10-mg-Stärke)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

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

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/PVC/Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten.
Jede Blisterpackung enthält 56, 112 oder 182 Filmtabletten.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

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

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/PVC/Aluminiumfolie mit 14 Filmtabletten.
Jede Blisterpackung enthält 56, 112 oder 182 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007
EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung von XELJANZ in jedem Mitgliedsstaat Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, der Modalitäten zur Verteilung und aller sonstigen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das hauptsächliche Ziel des Programms ist es, das Bewusstsein über die Risiken des Arzneimittels zu schärfen, insbesondere in Bezug auf schwere Infektionen, Herpes Zoster, Tuberkulose (TB) und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem XELJANZ vermarktet wird, allen Ärzten und Patienten bzw. deren Betreuern, die XELJANZ voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, das folgende Schulungsmaterial verfügbar gemacht wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterial für Patienten

- **Das Schulungsmaterial für Ärzte** soll enthalten:
 - Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
 - Arztbroschüre
 - Checkliste für den verschreibenden Arzt
 - Patientenpass
 - Einen Verweis auf die Internetseite mit dem Schulungsmaterial und dem Patientenpass

- **Die Arztbroschüre** soll die folgenden Kernelemente enthalten:
 - Wichtige Informationen über die Sicherheitsprobleme, auf die die zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen (zRMM) gerichtet sind (z. B. Ernsthaftigkeit, Schweregrad, Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten, Reversibilität der Nebenwirkung, falls zutreffend)
 - Angaben zu der Patientengruppe mit erhöhtem Risiko von Sicherheitsproblemen, auf die die zRMM gerichtet sind (z. B. Gegenanzeigen, Risikofaktoren, erhöhtes Risiko von Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln)
 - Einzelheiten darüber, wie Sicherheitsprobleme minimiert werden können, auf die die zRMM gerichtet sind, mittels geeigneter Überwachung und Management (d. h. was zu tun ist, was zu unterlassen ist und wer im Hinblick auf verschiedenen Szenarien am ehesten betroffen ist, etwa wann die Verschreibung/ Einnahme einzuschränken oder zu beenden ist, wie das Arzneimittel anzuwenden ist, wann die Dosierung aufgrund von Laborbefunden, Anzeichen und Symptomen zu erhöhen/ zu senken ist)
 - Kernbotschaften, die bei der Beratung der Patienten zu vermitteln sind
 - Anweisungen, wie bei möglichen Nebenwirkungen vorzugehen ist
 - Informationen über die BSRBR-, ARTIS-, RABBIT- und BIODABASER- und die CU-Register und die Bedeutung, sich daran zu beteiligen

- **Die Checkliste für den verschreibenden Arzt** soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:
 - Auflistung der Tests, die während des Patientenscreenings zu Beginn der Behandlung durchzuführen sind
 - Dass der Impfstatus vor Beginn der Behandlung zu vervollständigen ist
 - Wichtige Begleiterkrankungen, bei denen Vorsicht geboten ist, wenn XELJANZ angewendet wird, und Erkrankungen, bei denen XELJANZ nicht angewendet werden sollte
 - Auflistung von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die mit der Anwendung von XELJANZ nicht kompatibel sind
 - Die Notwendigkeit, mit den Patienten die mit der Anwendung von XELJANZ verbundenen Risiken zu besprechen, insbesondere in Bezug auf Infektionen, Herpes Zoster, Tuberkulose (TB) und andere opportunistische Infektionen, Malignität, gastrointestinale Perforationen, interstitielle Lungenkrankheit und Laborwertveränderungen
 - Die Notwendigkeit, jegliche Anzeichen und Symptome sowie Laborwertveränderungen zu kontrollieren, um die vorgenannten Risiken frühzeitig erkennen zu können.

- **Der Patientenpass** soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:
 - Ein Warnhinweis für Ärzte, die den Patienten jemals behandeln, dass der Patient XELJANZ anwendet, z. B. in Notfallsituationen

- Dass die Behandlung mit XELJANZ das Risiko von Infektionen und nicht-melanozytärem Hautkrebs erhöhen kann
 - Dass die Patienten den Arzt informieren sollten, wenn sie vorhaben, sich impfen zu lassen oder schwanger werden möchten
 - Anzeichen und Symptome folgender Sicherheitsprobleme und wann sie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollen: Infektionen, Reaktivierung von Herpes Zoster, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Erhöhung der Transaminasen und Möglichkeit eines Arzneimittel-induzierten Leberschadens, gastrointestinale Perforation, interstitielle Lungenkrankheit, erhöhte Immunsuppression bei Anwendung in Kombination mit Biologika und Immunsuppressiva, einschließlich B-Lymphozyten-senkende Arzneimittel, erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, wenn XELJANZ zusammen mit MTX angewendet wird, erhöhte Exposition gegenüber XELJANZ, wenn es gleichzeitig mit CYP3A4 und CYP2C19-Hemmern angewendet wird, Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den Fötus, Anwendung in der Stillzeit, Auswirkung auf die Wirksamkeit von Impfungen und die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen.
 - Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes
- **Die zentrale Internetseite** soll enthalten:
 - Das Schulungsmaterial in digitaler Form
 - Den Patientenpass in digitaler Form
- **Das Informationsmaterial für Patienten** sollte enthalten:
 - Gebrauchsinformation
 - Patientenpass

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 5 MG BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ 5 mg Filmtabletten
Tofacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
112 Filmtabletten
182 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/003 56 Filmtabletten
EU/1/17/1178/004 182 Filmtabletten
EU/1/17/1178/014 112 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

XELJANZ 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 5 MG TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ 5 mg Tabletten
Tofacitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des pharmazeutischen Unternehmers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Mo, Di, Mi, Do, Fr, Sa, So

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR DAS BEHÄLTNIS (5 MG FLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ 5 mg Filmtabletten
Tofacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten
180 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/001 60 Filmtabletten
EU/1/17/1178/002 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

XELJANZ 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 10 MG BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ 10 mg Filmtabletten
Tofacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
112 Filmtabletten
182 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/007 56 Filmtabletten
EU/1/17/1178/008 112 Filmtabletten
EU/1/17/1178/009 182 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

XELJANZ 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR 10 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ 10 mg Tabletten
Tofacitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des pharmazeutischen Unternehmers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Mo, Di, Mi, Do, Fr, Sa, So

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR DAS BEHÄLTNIS (10 MG FLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ 10 mg Filmtabletten
Tofacitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten
180 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/005 60 Filmtabletten
EU/1/17/1178/006 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

XELJANZ 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
XELJANZ 5 mg Filmtabletten
XELJANZ 10 mg Filmtabletten
Tofacitinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Packungsbeilage wird Ihnen Ihr Arzt auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, die Sie vor und während der XELJANZ-Behandlung kennen müssen. Tragen Sie den Patientenpass immer bei sich.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist XELJANZ und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von XELJANZ beachten?
3. Wie ist XELJANZ einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist XELJANZ aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist XELJANZ und wofür wird es angewendet?

XELJANZ ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Tofacitinib enthält.

XELJANZ wird für die Behandlung der folgenden Entzündungskrankheiten angewendet:

- Rheumatoide Arthritis
- Psoriasis-Arthritis
- Colitis ulcerosa

Rheumatoide Arthritis

XELJANZ wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis angewendet, einer Langzeit-Erkrankung, die vor allem Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke verursacht.

XELJANZ wird zusammen mit Methotrexat angewendet, wenn eine vorangegangene Behandlung der rheumatoiden Arthritis nicht ausreichend war oder nicht gut vertragen wurde. XELJANZ kann auch allein eingenommen werden, wenn die Behandlung mit Methotrexat nicht vertragen oder Methotrexat nicht angeraten ist.

XELJANZ allein oder in Kombination mit Methotrexat kann Schmerzen und Schwellungen in Ihren Gelenken vermindern und die Fähigkeit zur Durchführung täglicher Aktivitäten verbessern.

Psoriasis-Arthritis

XELJANZ wird zur Behandlung einer Krankheit namens Psoriasis-Arthritis angewendet, einer Entzündungserkrankung der Gelenke, die häufig mit Psoriasis (Schuppenflechte) einhergeht. Wenn Sie an aktiver Psoriasis-Arthritis leiden, erhalten Sie zunächst ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihrer Psoriasis-Arthritis. Wenn Sie darauf nicht gut genug ansprechen oder das Arzneimittel nicht vertragen, können Sie anschließend XELJANZ erhalten, um die Krankheitszeichen und Symptome der aktiven Psoriasis-Arthritis zu lindern und Ihre Fähigkeit zur Durchführung alltäglicher Aktivitäten zu verbessern.

XELJANZ wird zusammen mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms. XELJANZ wird zur Linderung der Krankheitszeichen und Symptome einer Colitis ulcerosa angewendet, wenn Sie auf eine vorangegangene Behandlung der Colitis ulcerosa nicht ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von XELJANZ beachten?

XELJANZ darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tofacitinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind
- wenn Sie an einer schweren Infektion, wie z. B. einer Blutvergiftung oder aktiver Tuberkulose leiden
- wenn Sie darüber informiert wurden, dass Sie schwere Lebererkrankungen, wie z. B. Leberzirrhose (Narbenleber) haben
- wenn Sie schwanger sind oder stillen

Wenn Sie sich bei irgendeiner der oben angegebenen Informationen nicht sicher sind, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie XELJANZ einnehmen,

- wenn Sie vermuten, dass Sie eine Infektion haben oder wenn Sie Symptome einer Infektion haben, wie beispielsweise Fieber, Schwitzen, Schüttelfrost, Gliederschmerzen, Husten, Atemnot, neu auftretender oder veränderter Auswurf, Gewichtsverlust, warme, rote oder schmerzhafte Haut oder wunde Stellen am Körper, Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken, Durchfall oder Magenschmerzen, Brennen beim Wasserlassen oder häufigeres Wasserlassen als sonst, starke Müdigkeit
- wenn Sie an Erkrankungen leiden, die das Auftreten von Infektionen begünstigen (z. B. Diabetes, HIV/AIDS oder ein geschwächtes Immunsystem)
- wenn Sie eine Infektion haben, wegen einer Infektion behandelt werden oder Infektionen haben, die immer wieder auftreten. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, falls Sie sich unwohl fühlen. XELJANZ kann die Abwehrkräfte Ihres Körpers gegen Infektionen herabsetzen und eine bestehende Infektion möglicherweise verschlimmern oder das Risiko einer neuen Infektion erhöhen
- wenn Sie Tuberkulose haben oder früher einmal hatten oder engen Kontakt zu einer Person mit Tuberkulose hatten. Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit XELJANZ auf Tuberkulose untersuchen und die Untersuchung während der Behandlung möglicherweise wiederholen
- wenn Sie an einer chronischen Lungenerkrankung leiden
- wenn Sie Lebererkrankungen haben
- wenn Sie Hepatitis B oder Hepatitis C (Viren, welche die Leber schädigen) haben oder früher einmal hatten. Das Virus kann aktiv werden, wenn Sie XELJANZ einnehmen. Ihr Arzt führt möglicherweise vor und während der XELJANZ-Behandlung Blutuntersuchungen auf Hepatitis durch

- wenn Sie jemals eine Krebserkrankung hatten. XELJANZ kann Ihr Risiko für bestimmte Krebserkrankungen erhöhen. Lymphome und andere Krebsformen (wie Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanome, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs) wurden bei Patienten berichtet, die mit XELJANZ behandelt wurden. Wenn Sie während der Einnahme von XELJANZ Krebs bekommen, wird Ihr Arzt überprüfen, ob die Behandlung mit XELJANZ beendet werden muss
- wenn bei Ihnen ein hohes Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs besteht, kann Ihr Arzt empfehlen, dass Sie während der Einnahme von XELJANZ regelmäßig Hautuntersuchungen durchführen lassen
- wenn Sie früher einmal Divertikulitis (eine bestimmte Entzündung des Dickdarms) oder Geschwüre im Magen oder im Darm hatten (siehe Abschnitt 4)
- wenn Sie Nierenerkrankungen haben
- wenn Sie vorhaben, sich impfen zu lassen, informieren Sie Ihren Arzt. Bestimmte Arten von Impfstoffen sollten während einer Behandlung mit XELJANZ nicht verabreicht werden. Bevor Sie mit der XELJANZ-Therapie beginnen, sollten Sie mit allen empfohlenen Impfungen auf dem aktuellen Stand sein. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie gegen Herpes Zoster geimpft werden müssen.
- wenn Sie Herzerkrankungen, hohen Blutdruck oder erhöhte Cholesterinwerte haben.

Zusätzliche Kontrolluntersuchungen

Ihr Arzt sollte vor Beginn der Behandlung mit XELJANZ sowie 4 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate Blutuntersuchungen durchführen, um festzustellen, ob Sie zu wenig weiße Blutkörperchen (Neutrophile oder Lymphozyten) haben oder die Zahl Ihrer roten Blutkörperchen vermindert ist (Anämie).

Sie sollten nicht mit XELJANZ behandelt werden, wenn die Zahl Ihrer weißen (Neutrophile oder Lymphozyten) oder roten Blutkörperchen zu niedrig ist. Falls erforderlich, kann Ihr Arzt Ihre XELJANZ-Behandlung unterbrechen, um das Risiko einer Infektion (Zahl der weißen Blutkörperchen) oder einer Anämie (Zahl der roten Blutkörperchen) zu senken.

Ihr Arzt führt möglicherweise weitere Untersuchungen durch, beispielsweise zur Kontrolle Ihres Cholesterinspiegels im Blut oder Ihrer Leberfunktion. Ihr Cholesterinspiegel sollte 8 Wochen nach Beginn der Einnahme von XELJANZ kontrolliert werden. Leberuntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren treten Infektionen häufiger auf. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, sobald Sie Anzeichen oder Symptome einer Infektion bemerken.

Asiatische Patienten

Bei japanischen und koreanischen Patienten kommt es häufiger zu Gürtelrose. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie schmerzhafte Bläschen auf Ihrer Haut bemerken.

Möglicherweise haben Sie auch ein höheres Risiko für bestimmte Lungenerkrankungen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Atembeschwerden feststellen.

Kinder und Jugendliche

XELJANZ wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen. Sicherheit und Nutzen von XELJANZ bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen.

Einnahme von XELJANZ zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

XELJANZ kann zusammen mit Methotrexat angewendet werden oder manchmal auch alleine, wenn es zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis angewendet wird. Im Allgemeinen wurden weniger Nebenwirkungen beobachtet, wenn XELJANZ bei rheumatoider Arthritis alleine angewendet wurde.

Einige Arzneimittel sollten nicht zusammen mit XELJANZ eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme mit XELJANZ können diese Arzneimittel die Konzentration von XELJANZ in Ihrem Körper verändern, weshalb die XELJANZ-Dosis möglicherweise angepasst werden muss. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Antibiotika, wie z. B. Clarithromycin und Rifampicin, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angewendet werden
- Fluconazol, Ketoconazol, Clotrimazol, Itraconazol und Voriconazol, die zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet werden

XELJANZ wird nicht empfohlen für die Anwendung mit Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, wie z. B. sogenannte gezielte biologische (Antikörper)-Therapien, wie etwa solche, die den Tumor-Nekrose-Faktor hemmen, Interleukin-17, Interleukin-12/ Interleukin-23, Integrin-Antikörper sowie starke chemische Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Mercaptopurin, Ciclosporin und Tacrolimus. Die Anwendung von XELJANZ mit diesen Arzneimitteln kann Ihr Risiko von Nebenwirkungen, wie z. B. Infektionen, erhöhen.

Schwere Infektionen können bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide (z. B. Prednison) einnehmen, häufiger auftreten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit XELJANZ und mindestens 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. XELJANZ darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie während der Anwendung von XELJANZ schwanger werden.

Wenn Sie XELJANZ einnehmen und stillen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören, bis Sie mit Ihrem Arzt über das Absetzen von XELJANZ gesprochen haben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

XELJANZ hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

XELJANZ enthält Lactose

XELJANZ 5 mg Filmtabletten enthalten in jeder Tablette etwa 59 mg Lactose. XELJANZ 10 mg Filmtabletten enthalten in jeder Tablette etwa 119 mg Lactose. Bitte nehmen Sie XELJANZ erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist XELJANZ einzunehmen?

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von einem Facharzt verordnet, der auch die Therapie überwacht und der sich in der Behandlung Ihrer Erkrankung auskennt.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Rheumatoide Arthritis

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Psoriasis-Arthritis

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Colitis ulcerosa

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 10 mg für 8 Wochen, gefolgt von zweimal täglich 5 mg.
- Möglicherweise entscheidet Ihr Arzt, die Anfangsbehandlung mit zweimal täglich 10 mg um weitere 8 Wochen zu verlängern (insgesamt 16 Wochen), gefolgt von zweimal täglich 5 mg.
- Wenn XELJANZ bei Ihnen innerhalb von 16 Wochen keine Wirkung zeigt, kann Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung mit XELJANZ zu beenden.
- Bei Patienten, die zuvor biologische Arzneimittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa erhalten haben (z. B. Arzneimittel, die die Aktivität des Tumornekrosefaktors im Körper blockieren) und bei denen solche Arzneimittel keine Wirkung gezeigt haben, kann der Arzt entscheiden, weiterhin zweimal täglich 10 mg anzuwenden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob das auf Sie zutrifft.
- Falls eine Weiterbehandlung mit zweimal täglich XELJANZ 5 mg bei Ihnen keine Wirkung gezeigt hat, kann der Arzt entscheiden, die Dosis auf zweimal täglich 10 mg zu erhöhen.
- Falls Ihre Behandlung unterbrochen wurde, kann der Arzt entscheiden, Ihre Behandlung erneut zu beginnen.

Nehmen Sie Ihre Tablette möglichst jeden Tag zur selben Zeit ein (eine Tablette am Morgen und eine Tablette am Abend).

Ihr Arzt kann die Dosis verringern, falls Sie an Erkrankungen der Leber oder Nieren leiden, oder wenn Ihnen bestimmte andere Arzneimittel verordnet wurden. Ihr Arzt kann die Behandlung auch vorübergehend oder dauerhaft beenden, wenn Blutuntersuchungen eine niedrige Zahl von weißen oder roten Blutkörperchen ergeben haben.

XELJANZ ist zum Einnehmen. Sie können XELJANZ mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von XELJANZ eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als Sie sollten, wenden Sie sich bitte **umgehend** an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von XELJANZ vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie Ihre nächste Tablette zur üblichen Zeit ein und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.

Wenn Sie die Einnahme von XELJANZ abbrechen

Sie sollten die Einnahme von XELJANZ nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige können schwerwiegend sein und erfordern ärztliche Hilfe.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

In seltenen Fällen können Infektionen lebensbedrohlich sein.

Wenn sie irgendeine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, müssen Sie dies umgehend einem Arzt mitteilen.

Anzeichen von schweren Infektionen (häufig) können sein

- Fieber und Schüttelfrost
- Husten
- Bläschen auf der Haut
- Magenschmerzen
- anhaltende Kopfschmerzen

Anzeichen von allergischen Reaktionen (selten) können sein

- Engegefühl im Brustkorb
- keuchende Atmung
- starker Schwindel oder Benommenheit
- Schwellungen von Lippen, Zunge oder Hals
- Nesselsucht (Juckreiz oder Hautausschlag)

Anzeichen von Magen-Darm-Erkrankungen (gelegentlich: Magen-Darm-Geschwüre oder – Durchbrüche) können sein

- Fieber
- Magen- oder Bauchschmerzen
- Blut im Stuhl
- unerklärliche Veränderungen Ihrer Stuhlgewohnheiten

Magen- oder Darmdurchbrüche kommen meistens bei Patienten vor, die zusätzlich nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel oder Kortikosteroide (z. B. Prednison) einnehmen.

Weitere Nebenwirkungen, die unter XELJANZ beobachtet wurden, sind im Folgenden aufgeführt.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Lungeninfektionen (Lungenentzündung und Bronchitis), Gürtelrose (Herpes Zoster), Infektionen von Nase, Hals oder Atemwegen (Nasopharyngitis), Grippe, Nasennebenhöhlenentzündung, Harnblaseninfektion (Zystitis), Halsschmerzen (Pharyngitis), erhöhte Muskelenzymwerte im Blut (Anzeichen für Muskelerkrankungen), Magen-/ Bauchschmerzen (als mögliche Folge einer Entzündung der Magenschleimhaut), Erbrechen, Durchfall, Übelkeit, Verdauungsstörung, Gelenkverstauchung, Abfall der Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), Fieber, Erschöpfung (Müdigkeit), geschwollene Füße und Hände, Kopfschmerzen, Bluthochdruck (Hypertonie), Husten, Hautausschlag.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Tuberkulose, Niereninfektion, Hautinfektion, Herpes simplex oder Fieberbläschen (Lippenherpes), verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen, erhöhte Leberenzymwerte im Blut (Anzeichen für Lebererkrankungen), Anstieg des Kreatininwerts im Blut (mögliches Anzeichen einer Nierenerkrankung), erhöhte Cholesterinspiegel, Gewichtszunahme, Austrocknung (Dehydrierung), Muskelzerrung, Schmerzen in Muskeln und Gelenken, Sehnenentzündung, Gelenkschwellung, Empfindungsstörungen, schlechter Schlaf, Nasennebenhöhlenverstopfung, Kurzatmigkeit oder erschwerte Atmung, Hautrötung, Juckreiz, Fettleber, schmerzhafte Entzündung von Ausstülpungen der Darmwand (Divertikulitis), Virusinfektionen, Virusinfektionen des Magen-Darm-Trakts, einige Formen von Hautkrebs (nicht-melanozytäre Formen)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): Blutvergiftung (Sepsis), disseminierte Tuberkulose mit Befall der Knochen und anderer Organe, andere ungewöhnliche Infektionen, Gelenkinfektionen.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen): Tuberkulose mit Befall des Gehirns und Rückenmarks, Meningitis.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist XELJANZ aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bei den Tabletten sichtbare Anzeichen einer Nichtverwendbarkeit bemerken (beispielsweise wenn diese zerbrochen oder verfärbt sind).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was XELJANZ enthält

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

- Der Wirkstoff ist Tofacitinib.
- Jede 5 mg-Filmtablette enthält 5 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose 6 cP (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 und Triacetin (E 1518).

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

- Der Wirkstoff ist Tofacitinib.
- Jede 10 mg-Filmtablette enthält 10 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose 6 cP (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Triacetin (E 1518), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) und Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133).

Wie XELJANZ aussieht und Inhalt der Packung

XELJANZ 5 mg Filmtabletten sind weiß und rund.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten sind blau und rund.

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

Die Tabletten sind in Blisterpackungen mit 14 Tabletten verpackt. Es sind Packungen mit 56, 112 oder 182 Tabletten und Flaschen mit 60 oder 180 Tabletten erhältlich.

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

Die Tabletten sind in Blisterpackungen mit 14 Tabletten verpackt. Es sind Packungen mit 56, 112 oder 182 Tabletten und Flaschen mit 60 oder 180 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : + 35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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