

Platzhalter für
Textgenehmigungsstempel

WICHTIGER WARNHINWEIS: SCHWERWIEGENDE INFEKTIONEN, MORTALITÄT, MALIGNOME, SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE (MACE) UND THROMBOSEN

- **Erhöhtes Risiko** für **schwerwiegende** bakterielle, fungale, virale und opportunistische **Infektionen**, die zu einem Krankenhausaufenthalt oder Tod führen, einschliesslich Tuberkulose (TB). Unterbrechen Sie die Behandlung mit Tofacitinib Devatis, wenn eine schwere Infektion auftritt, bis die Infektion unter Kontrolle ist.
- **Höhere Rate der Gesamtmortalität**, einschliesslich plötzlichem kardiovaskulärem Tod im Vergleich zu Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA).
- **Malignome** sind bei mit Tofacitinib behandelten Patienten aufgetreten. Höhere Rate an **Lymphomen und Lungenkrebs** im Vergleich zu TNF-Inhibitoren bei RA-Patienten.
- **Höhere MACE-Rate** (definiert als **kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall**) im Vergleich zu TNF-Inhibitoren bei RA-Patienten.
- **Thromboembolische Ereignisse** sind bei mit Tofacitinib behandelten Patienten aufgetreten. Erhöhtes Auftreten von **Lungenembolien, venösen und arteriellen Thrombosen** im Vergleich zu TNF-Inhibitoren.

Für weitere Informationen konsultieren Sie bitte die Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Tofacitinib Devatis

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).

Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat.
Überzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin, Indigotin (E132) (nur bei Filmtabletten zu 10 mg), Brillantblau FCF (E133) (nur bei Filmtabletten zu 10 mg).

Eine Filmtablette zu 5 mg enthält 62.57 mg Lactose-Monohydrat und maximal 0.54 mg Natrium.

Eine Filmtablette zu 10 mg enthält 125.14 mg Lactose-Monohydrat und maximal 1.08 mg Natrium.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 5 mg (weiss) oder 10 mg (blau) Tofacitinib.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Rheumatoide Arthritis

Als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit einem krankheitsmodifizierenden nicht biologischen Antirheumatikum (einschliesslich Methotrexat) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen eine vorherige Therapie mit Methotrexat nicht angesprochen hatte oder nicht vertragen wurde.

Psoriasis-Arthritis

Zur Therapie von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in Kombination mit einem konventionellen synthetischen DMARD zur Besserung von Symptomen und der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten, die auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD unzureichend angesprochen hatten oder diese nicht vertragen haben.

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) und mindestens einen TNF Hemmer (TNFi) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Colitis ulcerosa

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine vorherige Therapie mit Kortikosteroiden, Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) oder einen Antagonisten des Tumornekrosefaktors (TNF) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese Therapien nicht vertragen haben.

Dosierung/Anwendung

Rheumatoide Arthritis

Die Behandlung sollte von medizinischen Fachpersonen eingeleitet werden, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von rheumatoider Arthritis verfügen.

Die empfohlene Dosierung beträgt 5 mg 2x täglich. Die Dosierung von 10 mg BID sollte nicht angewendet werden für die Therapie der rheumatoiden Arthritis.

Bei Patienten, die starke Inhibitoren von CYP3A4 (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol) oder CYP2C19 erhalten (z.B. Fluconazol), darf die Dosierung von Tofacitinib Devatis 5 mg 1x täglich nicht überschritten werden.

Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosierung beträgt 5 mg 2x täglich in Kombination mit einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD).

Bei Patienten, die starke Inhibitoren von CYP3A4 (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol) oder CYP2C19 (z.B. Fluconazol) erhalten, darf die Dosierung von Tofacitinib Devatis 5 mg 1x täglich nicht überschritten werden.

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Die empfohlene Dosierung beträgt 5 mg Filmtabletten 2x täglich.

Bei Patienten, die starke Inhibitoren von CYP3A4 (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol) oder CYP2C19 (z.B. Fluconazol) erhalten, darf die Dosierung von Tofacitinib Devatis 5 mg 1x täglich nicht überschritten werden.

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Dosierung beträgt zur Induktion 10 mg 2x täglich über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen sowie 5 mg 2x täglich als Erhaltungstherapie.

Bei Patienten, bei denen bis zur Woche 16 kein klinisches Ansprechen festzustellen ist, sollte die Induktionstherapie abgebrochen werden.

Bei Patienten mit klinischem Ansprechen sollte die Dosis von Tofacitinib Devatis für die Erhaltungstherapie auf die tiefere, empfohlene Dosierung von 5 mg reduziert werden. Wenn ein klinisches Ansprechen bei einer Dosierung von 5 mg 2x täglich nicht erhalten bleibt, profitieren die betroffenen Patienten möglicherweise von einer Dosissteigerung auf 10 mg 2x täglich.

Bei Patienten, bei denen eine vorherige Therapie mit TNF-Antagonisten versagt hatte, kann in Betracht gezogen werden, die Dosierung von 10 mg 2x täglich fortzusetzen.

Bei Patienten, die starke Inhibitoren von CYP3A4 (wie Ketoconazol, Itraconazol und Voriconazol) oder CYP2C19 (wie Fluconazol) erhalten, sollte die Dosierung von Tofacitinib Devatis auf 5 mg 2x täglich (falls der Patient 10 mg 2x täglich einnimmt) bzw. auf 5 mg 1x täglich (falls der Patient 5 mg 2x täglich einnimmt) verringert werden.

Alle Indikationen

Die Dosis wird möglichst jeden Tag zur selben Zeit, jeweils morgens und abends, eingenommen. Tofacitinib Devatis kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Falls der Patient / die Patientin eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Dosisanpassung aufgrund auffälliger Laborwerte (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)

Bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl $<500/\text{mm}^3$ ist eine Behandlung mit Tofacitinib Devatis nicht einzuleiten.

Bei Auftreten einer Lymphopenie während der Behandlung sollte die Dosis folgendermassen angepasst werden:

- Bei einer durch Testwiederholung bestätigten Lymphozytenzahl $<500/\text{mm}^3$ ist die Behandlung abubrechen.

Bei Patienten mit einer Neutropenie mit einer Neutrophilenzahl (ANC) von $<1'000/\text{mm}^3$ sollte die Behandlung nicht eingeleitet werden.

Bei Auftreten einer Neutropenie während der Behandlung sollte die Dosis folgendermassen angepasst werden:

- Bei einem ANC Wert von $500\text{--}1'000/\text{mm}^3$ über mehrere Bestimmungen sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden bis ein ANC Wert $>1'000/\text{mm}^3$ erreicht ist.
- Wenn der ANC Wert $>1'000/\text{mm}^3$ beträgt, kann die Behandlung mit einer Dosis von 5 mg 2x täglich wiederaufgenommen werden.
- Bei einem durch Testwiederholung bestätigten ANC Wert $<500/\text{mm}^3$ ist die Behandlung abubrechen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bei Patienten mit einer Anämie mit einem Hb-Wert $<9\text{ g/dl}$ nicht zu beginnen.

Bei Auftreten einer Anämie während der Behandlung sollte die Dosis folgendermassen angepasst werden:

- Bei einem durch Testwiederholung bestätigten Hb Wert $<8\text{ g/dl}$ oder Hb Abfall um $>2\text{ g/dl}$ sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis sich der Hämoglobinwert normalisiert hat.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Psoriasis-Arthritis und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion darf die Dosierung von 5 mg 1x täglich nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion darf die Dosierung von 5 mg 1x täglich nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosierung 5 mg 2x täglich, falls die indizierte Dosis bei normaler Leberfunktion 10 mg 2x täglich beträgt. Die empfohlene Dosierung beträgt 5 mg 1x täglich, falls die indizierte Dosis bei normaler Leberfunktion 5 mg 2x täglich beträgt.

Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion darf Tofacitinib Devatis nicht angewendet werden (siehe «Kontraindikationen»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Psoriasis-Arthritis und mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschliesslich, aber nicht beschränkt auf solche, welche eine Hämodialyse durchlaufen) darf die Dosierung von 5 mg 1x täglich nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschliesslich, aber nicht beschränkt auf solche, welche eine Hämodialyse durchlaufen) darf die Dosierung von 5 mg 1x täglich nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (einschliesslich aber nicht beschränkt auf solche welche eine Hämodialyse durchlaufen) darf die Dosierung von 5 mg 2x täglich nicht überschritten werden, falls die indizierte Dosis bei normaler Nierenfunktion 10 mg 2x täglich beträgt; die Dosierung von 5 mg 1x täglich darf nicht überschritten werden, falls die indizierte Dosis bei normaler Nierenfunktion 5 mg 2x täglich beträgt.

Ältere Patienten

Bei Patienten der Altersgruppe ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» zur Anwendung bei Patienten über 65 Jahre.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib Devatis bei Neugeborenen bis hin zu Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht untersucht.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen.

Schwere Leberinsuffizienz.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

Angeichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und maligne Erkrankungen im Zusammenhang mit Tofacitinib Devatis bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib Devatis bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe weitere Einzelheiten in «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

Schwerwiegende Infektionen

Tofacitinib Devatis darf nicht an Patienten mit aktiver systemischer oder lokalisierter Infektion verabreicht werden. In Zusammenhang mit der Anwendung von Tofacitinib wurden Tuberkulose und andere mykobakterielle Infektionen, Kryptokokkus-Infektionen, Histoplasmose, ösophageale Candidiasis, multidermatomaler Herpes zoster, Zytomegalievirus-Infektionen und Infektionen mit dem

BK-Virus, Listeriose, Pneumonie, Infektionen der Harnwege, Zellulitis, Bronchitis, septischer Schock, Divertikulitis, Gastroenteritis, Appendizitis und Sepsis berichtet. Unter Behandlung mit biologischen DMARDs wurden auch weitere schwerwiegende Infektionen wie, Kokzidioidomykose und progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) berichtet.

In der Sicherheitsstudie A3921133 (siehe «Unerwünschte Wirkungen» - Abschnitt «Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)») wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängige Zunahme schwerer und bisweilen tödlicher Infektionen (einschliesslich opportunistischer) beobachtet.

Bei folgenden Patientengruppen sind Risiken und Vorteile der Behandlung vor Beginn der Gabe von Tofacitinib Devatis abzuwägen: Bei Patienten mit chronischen oder rekurrenden Infektionen oder kürzlich erfolgter Tuberkuloseexposition, Patienten mit schwerwiegender oder opportunistischer Infektion in der Vorgeschichte, Patienten, die in Gegenden mit endemischer Tuberkulose oder endemischen Mykosen lebten oder in solche Gegenden gereist sind, oder bei Patienten mit Basiserkrankungen, aufgrund derer eine erhöhte Infektionsanfälligkeit besteht.

Die Patienten sind während und nach der Behandlung mit Tofacitinib Devatis engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion zu überwachen. Die Dosierung ist zu unterbrechen, wenn ein Patient/eine Patientin eine schwerwiegende Infektion, eine opportunistische Infektion oder eine Sepsis entwickelt. Ein Patient/eine Patientin, bei dem/der während der Behandlung mit Tofacitinib Devatis eine Neuinfektion auftritt, muss umgehend vollständigen diagnostischen Tests unterzogen werden, die für immungeschwächte Patienten geeignet sind, es ist eine angemessene Antibiose einzuleiten, und der Patient/die Patientin ist engmaschig zu überwachen.

Da bei älteren Patienten und Diabetikern generell eine höhere Infektionsinzidenz vorliegt, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppen Vorsicht angezeigt. Bei Patienten über 65 Jahre sollte eine Behandlung mit Tofacitinib Devatis nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte ist Vorsicht angezeigt, da diese Patienten anfälliger für Infektionen sein können. Es wurden Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei Patienten, welche mit Tofacitinib Devatis, einem Janus Kinase (JAK) Inhibitor, in klinischen Studien oder nach Markteinführung behandelt wurden, berichtet, wobei die Rolle der JAK Inhibition in diesen Fällen nicht bekannt ist. Das Risiko für Infektionen kann mit steigendem Ausmass einer Lymphopenie höher sein, und die Lymphozytenzahl sollte bei der Bewertung des individuellen Patientenrisikos für Infektionen berücksichtigt werden. Das Unterbrechen einer Behandlung und die Überwachungskriterien für Lymphopenie werden in der Rubrik «Dosierung/Anwendung» und weiter unten in dieser Rubrik, Abschnitt Blutbildkontrollen beschrieben.

Die Anwendung von 10 mg Tofacitinib Devatis 2x täglich ist mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Infektionen assoziiert.

Tuberkulose

Die Patienten sind vor und während der Gabe von Tofacitinib Devatis auf Vorhandensein einer latenten oder aktiven Tuberkuloseinfektion gemäss zutreffenden Richtlinien zu untersuchen und zu testen.

Bei Patienten mit latenter oder aktiver Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen eine adäquate Behandlung der Tuberkulose unbestätigt ist, und bei Patienten mit negativem Testergebnis auf latente Tuberkulose, aber vorhandenen Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion, sollte vor der Gabe von Tofacitinib Devatis eine antituberkulöse Therapie in Erwägung gezogen werden. Es empfiehlt sich, mit einer medizinischen Fachperson mit Erfahrung in der Tuberkulosebehandlung Rücksprache zu halten, um zu entscheiden, ob die Einleitung einer antituberkulösen Therapie jeweils angemessen ist. Die Patienten sind engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Tuberkulose zu überwachen; dies gilt auch für Patienten, die vor Beginn der Therapie negativ auf eine latente Tuberkuloseinfektion getestet wurden.

Patienten mit latenter Tuberkulose sollten vor der Gabe von Tofacitinib Devatis mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden.

In kontrollierten klinischen Tofacitinib Studien trat Tuberkulose häufiger unter Anwendung von 10 mg Tofacitinib 2x täglich auf.

Virusreaktivierung

Es liegen Berichte über eine Virusreaktivierung unter Behandlung mit DMARDs vor, und in klinischen Studien mit Tofacitinib sind Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z.B. Herpes zoster) aufgetreten. In der Sicherheitsstudie A3921133 (siehe «Unerwünschte Wirkungen» - Abschnitt «Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)») wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren ein vermehrtes Auftreten von Herpes zoster beobachtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Hepatitis B Reaktivierung bei Patienten, welche mit Tofacitinib behandelt wurden, berichtet. Die Auswirkungen von Tofacitinib Devatis auf die Reaktivierung einer chronischen Virushepatitis sind unbekannt. 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 Screeninguntersuchung auf Hepatitis B und C durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer chronischen Hepatitis B oder C Infektion sollte keine Behandlung mit Tofacitinib erfolgen. Träger des Hepatitis-B-Virus, die eine Therapie mit Tofacitinib benötigen, sind während der gesamten Behandlungsdauer und bis mehrere Monate nach Therapieende engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer reaktivierten HBV-Infektion zu überwachen. Bei Patienten, bei denen es zu einer HBV-Reaktivierung kommt, ist die Therapie mit

Tofacitinib abzusetzen und eine effektive antivirale Therapie mit angemessener unterstützender Behandlung einzuleiten.

In klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis wurden Herpes zoster Infektionen unter Tofacitinib häufig beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Subgruppen-Analysen der Daten zeigten darüber hinaus eine circa 2-fach erhöhte Inzidenz in Japan und Korea verglichen mit der gesamten globalen Population von Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Tofacitinib Behandlung. Die Gründe sind unbekannt.

Allgemein scheint bei folgenden Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, die Inzidenz von Herpes zoster erhöht zu sein:

- Japanische und koreanische Patienten.
- Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl von weniger als 1'000 Zellen/mm³.
- Patienten mit seit langem bestehender RA, die vorangehend mit zwei oder mehr biologischen, krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) behandelt wurden.
- Patienten, die mit 10 mg 2x täglich behandelt werden.

Gesamtmortalität

In der obengenannten Sicherheitsstudie wurde bei RA-Patienten 50 Jahre und älter mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor, die mit Tofacitinib behandelt wurden, eine dosisabhängige höhere Gesamtmortalitätsrate, einschliesslich plötzlichem kardiovaskulärem Tod, im Vergleich zu mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten, beobachtet. Wägen Sie Nutzen und Risiken für den einzelnen Patienten ab, bevor Sie eine Therapie mit Tofacitinib Devatis beginnen oder fortsetzen.

Tumorerkrankungen und lymphoproliferative Erkrankungen

Tofacitinib kann die körpereigene Abwehr gegen maligne Erkrankungen beeinträchtigen.

In der Sicherheitsstudie A3921133 (siehe «Unerwünschte Wirkungen» - Abschnitt «Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)») wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen beobachtet, insbesondere Lungenkarzinom und Lymphom (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Maligne Erkrankungen bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurden in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet, darunter, aber nicht ausschliesslich, Lungenkarzinome, Lymphome, Brustkrebs, Melanom, Prostatakrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Tofacitinib sollte bei folgenden Patienten nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:

- Patienten über 65 Jahre,
- Patienten, die gegenwärtige oder frühere Raucher sind bzw. waren (siehe „Unerwünschte Wirkungen“),

- Patienten mit anderen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (z.B. aktuelle maligne Erkrankung oder solche in der Vorgeschichte mit Ausnahme eines erfolgreich behandelten nicht-melanozytären Hautkrebses).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In den Zulassungsstudien Studien mit Tofacitinib wurde ein dosisabhängiger Anstieg von Fällen von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) beobachtet. In der Sicherheitsstudie A3921133 (siehe «Unerwünschte Wirkungen» - Abschnitt «Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)») wurde unter Tofacitinib eine höhere Inzidenz von NMSC-Fällen im Vergleich zu TNF-Inhibitoren beobachtet. Da das Risiko für NMSC bei älteren Patienten und bei Patienten mit NMSC in der Vorgeschichte höher ist, sollten diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmässige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschliesslich Myokardinfarkt)

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

In der Sicherheitsstudie A3921133 (siehe «Unerwünschte Wirkungen» - Abschnitt «Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)») wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Tofacitinib sollte bei folgenden Patienten nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:

- Patienten über 65 Jahre,
- Patienten, die gegenwärtige oder frühere Raucher sind bzw. waren (siehe „Unerwünschte Wirkungen“),
- Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B: Vorgeschichte einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung [ASCVD]).

Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren sollte vor einer Entscheidung über den Beginn oder die Fortsetzung der Behandlung eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden (siehe «Pharmakodynamik»).

Thromboembolische Ereignisse

Unter der Behandlung mit Tofacitinib wurden thromboembolische Ereignisse (tiefe Beinvenenthrombose (VTE), Lungenembolie (PE) und arterielle Thrombose) mit zum Teil fatalem Ausgang beobachtet. In der Sicherheitsstudie A3921133 (siehe «Unerwünschte Wirkungen» - Abschnitt «Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)») wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren ein dosisabhängiger Anstieg von

thromboembolischen Ereignissen inklusive Lungenembolien beobachtet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war schwerwiegend und einige führten zum Tod.

Verschreibende Ärzte sollten Patienten vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung regelmässig auf Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse hin beurteilen. Zu Risikofaktoren zählen ein vorgängiges VTE (z.B. Thromboseanamnese), Patienten, die sich einer grösseren Operation unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 3 Monate), Herzinsuffizienz, Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, erbliche Gerinnungsstörung, maligne Erkrankung. Zusätzliche Risikofaktoren wie Alter (65 Jahre und älter), Adipositas (BMI ≥ 30), Diabetes, Bluthochdruck, Raucherstatus sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Tofacitinib regelmässig im Hinblick auf Veränderungen des Risikos für thromboembolische Ereignisse untersucht werden.

Bei Patienten mit RA und bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse ist zu erwägen, nach etwa 12 Behandlungsmonaten den D-Dimer-Spiegel zu bestimmen. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests $\geq 2 \times$ ULN liegt, ist abzuklären, ob der klinische Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung zur Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird.

Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen eines thromboembolischen Ereignisses ist eine unverzügliche Abklärung erforderlich. Bei Patienten, bei denen ein thromboembolisches Ereignis vermutet wird, ist Tofacitinib unabhängig von der Dosis oder der Indikation abzusetzen.

Retinale Venenthrombose

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

Magen-Darm Perforationen

Unter der Behandlung mit Tofacitinib, einschliesslich der Sicherheitsstudie A3921133, wurden selten Magen-Darm-Perforationen beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen» – Abschnitt «Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)»). Tofacitinib Devatis sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Magen-Darm-Perforation (z.B. Patienten mit Divertikulitis in der Vorgeschichte oder Patienten, die nichtsteroidale Antiphlogistika, Kortikosteroide und Opiode einnehmen) mit Vorsicht angewendet werden. Bei Auftreten von Abdominalsymptomen sind die Patienten auf Vorhandensein einer Magen-Darm Perforation zu untersuchen. Patienten mit neu auftretenden abdominalen Symptomen sollten umgehend untersucht werden, um eine Magen-Darm Perforation frühzeitig zu erkennen.

Leberenzyme

Die Behandlung mit Tofacitinib ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher. 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. Methotrexat, 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

Bei Patienten, welche Tofacitinib erhalten haben, wurden Reaktionen wie Angioödeme und Urtikaria beobachtet, welche eine Arzneimittelüberempfindlichkeit widerspiegeln. Einige Fälle waren schwerwiegend. Viele der Fälle traten bei Patienten auf, welche eine Vorgeschichte von multiplen Allergien haben. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeit auftritt, ist Tofacitinib Devatis sofort abzusetzen, während die potentielle Ursache oder Gründe für die Reaktion evaluiert werden.

Blutbildkontrollen

Unter der Behandlung mit Tofacitinib wurden Lymphopenie, Neutropenie und Anämie berichtet. Ein Blutbild sollte vor Beginn der Behandlung, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate bestimmt werden.

Das Risiko für Infektionen, einschliesslich schwerwiegender Infektionen und Herpes zoster wird mit erniedrigten Lymphozytenwerten erhöht. Bei der Bestimmung des individuellen Patientenrisikos für Infektionen sollten Lymphozytenzahlen berücksichtigt werden.

Bestätigte Lymphozytenzahlen $<500/\text{mm}^3$ waren mit einer erhöhten Inzidenz von behandelten und schwerwiegenden Infektionen assoziiert.

Lymphozytenzahlen $<500/\text{mm}^3$ sind häufiger und in ausgeprägterer Form unter Anwendung von 2x täglich 10 mg Tofacitinib aufgetreten.

Die Behandlung mit Tofacitinib stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als $2'000/\text{mm}^3$). Bei erwachsenen Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter $1'000/\text{mm}^3$ sollte keine Behandlung mit Tofacitinib eingeleitet werden.

Lipide

Die Behandlung mit Tofacitinib war mit einem Anstieg der Blutfettwerte, wie etwa des Gesamtcholesterins, des Lipoprotein-Cholesterins niedriger Dichte (LDL) und des Lipoprotein-Cholesterins hoher Dichte (HDL), assoziiert. Eine Maximierung dieser Effekte war im Allgemeinen innerhalb von 6 Wochen zu beobachten. Auch in einer grossen, randomisierten Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab einem Alter von 50 Jahren mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor wurde ein Anstieg des Gesamtcholesterins,

des LDL-Cholesterins und des HDL-Cholesterins beobachtet (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Etwa 4 bis 8 Wochen nach Beginn der Tofacitinib Devatis-Therapie sollte eine Untersuchung der Blutfettwerte erfolgen.

Hypoglykämie bei Patienten, die aufgrund eines Diabetes behandelt werden

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

Impfungen

Der Impfstatus aller Patienten sollte vor Beginn der Therapie mit Tofacitinib Devatis im Einklang mit den aktuellen Immunisierungsleitlinien auf den neuesten Stand gebracht werden. Lebendimpfstoffe dürfen nicht direkt vor und während der Therapie mit Tofacitinib Devatis angewendet werden. Der zeitliche Abstand zwischen einer Lebendimpfung und einem Behandlungsbeginn mit Tofacitinib sollte gemäss aktueller Impfrichtlinien zu immunmodulatorischen Wirkstoffen erfolgen. Im Einklang mit diesen Richtlinien sollte, falls ein Zoster-Lebendimpfstoff verabreicht wird, ein solcher nur an Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von Windpocken oder solchen, welche seropositiv für Varizella-Zoster sind, verabreicht werden. Die Impfung sollte wenigstens 2 Wochen, bevorzugt aber 4 Wochen vor dem Beginn einer Behandlung mit einem immunmodulatorischen Wirkstoff wie Tofacitinib erfolgen.

In einer kontrollierten klinischen Studie wurde das humorale Ansprechen auf gleichzeitige Impfung mit Influenza B, H1N1 und H3N2- sowie Pneumokokkenpolysaccharid-Vakzinen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht, die entweder Tofacitinib 10 mg 2x täglich oder Placebo erhielten. Es zeigte sich eine Abschwächung der Antwort auf die Pneumokokken Vakzine unabhängig vom Serotyp, und protektive Antikörper gegen Influenza waren numerisch niedriger. In der Kombination Tofacitinib plus Methotrexat waren diese Befunde ausgeprägter. Die klinische Bedeutung ist nicht bekannt.

Erfahrungen über die Beibehaltung eines Impfschutzes unter Behandlung mit Tofacitinib Devatis liegen nicht vor.

Es liegen keine Daten über das Risiko einer Infektion durch Lebendimpfstoffe auf Patienten unter Tofacitinib Devatis-Therapie vor.

Frakturen

In klinischen Studien, beispielsweise in der Sicherheitsstudie A3921133 (siehe «Unerwünschte Wirkungen» – Abschnitt «Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)») und nach der Zulassung, wurden bei Patienten unter Tofacitinib Frakturen beobachtet. Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Frakturen, z.B. älteren Patienten, Frauen und Patienten, die Kortikosteroide anwenden, sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

Kombination mit anderen Therapien

Rheumatoide Arthritis

Die Anwendung von Tofacitinib Devatis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in Kombination mit biologischen DMARDs wie z.B. TNF-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines Anstiegs des Infektionsrisikos zu vermeiden.

Psoriasis-Arthritis

Die Anwendung von Tofacitinib Devatis bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in Kombination mit biologischen DMARDs, wie z.B. TNF-Antagonisten, IL-17-Antagonisten und IL-12-/IL-23-Antagonisten, sowie starken Immunsuppressiva wie Azathioprin und Ciclosporin wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines Anstiegs des Infektionsrisikos zu vermeiden.

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Die Anwendung von Tofacitinib Devatis bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis in Kombination mit biologischen DMARDs und/oder mit starken Immunsuppressiva wie Azathioprin und Cyclosporin wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines Anstiegs des Infektionsrisikos zu vermeiden.

Colitis ulcerosa

Die Anwendung von Tofacitinib Devatis bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Kombination mit biologischen Wirkstoffen, wie z.B. TNF-Antagonisten und Vedolizumab, und/oder starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Tacrolimus und Ciclosporin wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines Anstiegs des Infektionsrisikos zu vermeiden.

Tofacitinib Devatis enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen

Wechselwirkung mit Tofacitinib Devatis

Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die Tofacitinib-Exposition ist erhöht, wenn es

gleichzeitig mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol) gegeben wird oder wenn die Anwendung mindestens einer Begleitmedikation zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z.B. Fluconazol) (siehe «Dosierung/Anwendung»). Bei gleichzeitiger Verabreichung mit potenten CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin) verringert sich die Tofacitinib-Exposition, was zu einem Verlust oder zu einer Verringerung des klinischen Ansprechens führen kann.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ketoconazol und einer Einzeldosis Tofacitinib erhöhte sich der AUC-Wert um 103% und die $C_{\max}$ um 16%. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol stiegen der AUC-Wert und die $C_{\max}$ von Tofacitinib um 79% bzw. 27%. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tacrolimus, einem schwachen Inhibitor von CYP3A4, erhöhte sich der AUC-Wert von Tofacitinib um 21%, während sich die $C_{\max}$ von Tofacitinib um 9% verringerte. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciclosporin, einem mittelstarken Inhibitor von CYP3A4, erhöhte sich der AUC-Wert von Tofacitinib um 73% und die $C_{\max}$ von Tofacitinib verringerte sich um 17%. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, reduzierten sich der AUC und die $C_{\max}$ von Tofacitinib um 84% bzw. 74%.

Wirkung von Tofacitinib Devatis auf andere Arzneimittel

In *in vitro*-Studien hatte Tofacitinib in Konzentrationen, die den totalen $C_{\max}$ -Wert im Steady-State bei Dosen von 5 mg und 10 mg 2x täglich um das 80-Fache überstiegen, keinen Einfluss auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tofacitinib fand sich keine Veränderung der PK von Midazolam (CYP3A4-Substrat).

In vitro-Daten zeigen, dass Tofacitinib in therapeutischen Konzentrationen nur ein geringes Potenzial zur Hemmung von Transportern wie Multidrug-Resistance-Protein 1 (MDR1), organischen Anion-transportierenden Polypeptiden (OATP1B1 und OATP1B3), organischen Aniontransportern (OAT1 und OAT3), organischen Kationtransportern (OCT2) oder Multidrug Resistance-Associated Protein (MRP2) besitzt. Ausserdem, während Tofacitinib sich als Substrat für MDR1 erwies, war es kein Substrat für das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, oder OCT2.

Eine Interaktionsstudie in gesunden Freiwilligen zeigte keinen Effekt von Tofacitinib auf die systemische Exposition oder renale Ausscheidung von Metformin (Indikator einer OCT2 Inhibition). Erhöhungen des Serumspiegels von Kreatinin, einem OCT2 Substrat, wurden jedoch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet. Vorsicht ist deshalb angezeigt, da die systemische Exposition von OCT Substraten wie Chloroquin bei gleichzeitiger Anwendung mit Tofacitinib erhöht sein kann.

In vitro-Studien zeigen für Tofacitinib in Konzentrationen, die den totalen $C_{\max}$ -Wert im Steady State bei Dosen von 5 mg und 10 mg 2x täglich um das 250-Fache übersteigen, keine signifikante Hemmung der Aktivität der wichtigsten menschlichen arzneimittelmetabolisierenden Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGTs, [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, und UGT2B7]) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Colitis ulcerosa.

Die gleichzeitige Verabreichung mit Tofacitinib hatte bei gesunden weiblichen Probanden keine Auswirkungen auf die PK der oralen Empfängnisverhütungsmittel Levonorgestrel und Ethinylestradiol. Die gleichzeitige Verabreichung von Tofacitinib mit 15-25 mg Methotrexat einmal wöchentlich führte zu keiner klinisch relevanten Verringerung des AUC-Werts und der $C_{\max}$ von Methotrexat (um 10%, respektive 13%).

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Tofacitinib Devatis während der Schwangerschaft durchgeführt. Daten zum Plazentatransfer liegen nicht vor. Tofacitinib hat sich aber bei Ratten und Kaninchen als teratogen erwiesen, und beeinflusste bei weiblichen Ratten die Fertilität, die Geburt der Jungen und die peri-/postnatale Entwicklung (siehe «Präklinische Daten»). Tofacitinib Devatis sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klar notwendig.

Stillzeit

Tofacitinib wurde in der Milch laktierender Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Tofacitinib in der menschlichen Muttermilch ausgeschieden wird. Frauen sollten daher während der Behandlung mit Tofacitinib Devatis nicht stillen.

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden während der Behandlung mit Tofacitinib Devatis und für mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eine effektive Empfängnisverhütung anzuwenden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Rheumatoide Arthritis

Die folgenden Daten stammen aus 6 doppelblinden, kontrollierten Multicenter-Studien an insgesamt 3'200 mit Tofacitinib behandelten Patienten.

Im Gesamten wurden 6'194 Patienten (Phase 1, 2, 3 und Langzeitextensionsstudien) mit unterschiedlichen Dosen Tofacitinib mit einer mittleren Dauer von 3.13 Jahren behandelt, mit 19'405.8 Patientenjahren akkumulierter totaler Arzneimittelexposition basierend auf über 8 Jahren kontinuierlicher Tofacitinibexposition.

Die in den ersten 3 Monaten am häufigsten angegebenen unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerz, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Hypertonie, Nausea und Diarrhö.

Die häufigste Kategorie schwerwiegender unerwünschter Wirkungen waren schwerwiegende Infektionen.

Die Rate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Wirkungen lag bei 3.8%, häufigster Grund waren Infektionen (Herpes zoster, Pneumonie).

Psoriasis-Arthritis

Die folgenden Daten schliessen 2 doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studien ein, in denen insgesamt 474 Patienten mit Tofacitinib behandelt wurden. Alle Patienten mussten mit einer konstanten Dosis eines csDMARD (die Mehrheit erhielt Methotrexat [78.2%]) behandelt werden. Es wurde eine zusätzliche offene klinische Langzeitstudie durchgeführt, die 680 Patienten einschloss, die zuvor an einer der beiden doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien teilgenommen hatten.

Von den 783 Patienten, denen Tofacitinib in klinischen Studien verabreicht wurde, wurden 665 Patienten 6 Monate oder länger behandelt, davon 437 Patienten ein Jahr oder länger und davon 44 Patienten 24 Monate oder länger.

Während der ersten 3 Monate, waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen Bronchitis, Diarrhö, Dyspepsie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Pharyngitis.

Die häufigste Kategorie schwerwiegender unerwünschter Wirkungen waren schwerwiegende Infektionen.

Die Studienabbruchrate aufgrund von unerwünschten Wirkungen lag bei 3.2%; die häufigste Infektion, aufgrund derer die Studie abgebrochen wurde, war Sinusitis.

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Tofacitinib 5 mg 2x täglich wurde bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS) in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studie (Studie AS-I) und in einer randomisierten, dosisfindenden, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-2-Studie (Studie AS-II) untersucht.

Die folgenden Daten stammen aus den oben genannten Studien, in denen insgesamt 420 Patienten entweder mit Tofacitinib 5 mg (AS-I und AS-II), oder anderen Dosierungen behandelt wurden.

Von den 316 Patienten, die bis zu 48 Wochen lang mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich behandelt wurden, wurden 253 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten oder länger behandelt, und von diesen 253 Patienten wurden 108 Patienten über 12 Monate oder länger behandelt.

Bei aktiver ankylosierender Spondylitis waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen während der ersten 16 Wochen in den kontrollierten klinischen Studien (die bei $\geq 2\%$ der mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich behandelten Patienten auftraten) Diarrhö, Ermüdung, Influenza, Nasopharyngitis, virale Atemwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Proteinurie und Kopfschmerz.

Unerwünschte Wirkungen, die bei Patienten unter Behandlung mit 5 mg Tofacitinib BID für bis zu 48 Wochen (n=316) in den klinischen Studien mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ gemeldet wurden, waren

Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege. In dieser Kohorte traten bei 8 (1.9%) Patienten 11 schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auf, wobei schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in der Kategorie Muskuloskelettal- und Bindegewebsstörungen am häufigsten gemeldet wurden.

Colitis ulcerosa

Die folgenden Daten stammen aus 4 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an insgesamt 938 mit Tofacitinib behandelten Patienten.

Die langfristige Sicherheit wurde zudem in einer offenen Langzeitextensionsstudie untersucht.

Unerwünschte Wirkungen, die bei mindestens 2% der mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich behandelten Patienten auftraten und deren Rate um mindestens 1% über der Rate in der Placebo-Gruppe lag, waren erhöhter Blutspiegel der Kreatinphosphokinase, Nasopharyngitis, Pyrexie und Kopfschmerzen. Die häufigsten Kategorien schwerwiegender unerwünschter Wirkungen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Infektionen, die häufigste schwerwiegende unerwünschte Wirkung war eine Verschlechterung der Colitis ulcerosa.

Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war eine Verschlechterung der Colitis ulcerosa. Wenn man Studienabbrüche aufgrund einer Verschlechterung der Colitis ulcerosa nicht berücksichtigt, lag der Anteil an Patienten, welche die Studie wegen einer unerwünschten Wirkung abbrachen, in allen Tofacitinib- und Placebo-Gruppen dieser Studien unter 5%.

Im Allgemeinen war das Sicherheitsprofil bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, über alle Indikationen hinweg konsistent.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten in folgende Kategorien eingeteilt:

«Sehr häufig» ($\geq 1/10$), «häufig» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «gelegentlich» ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), «selten» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), «sehr selten» ($< 1/10'000$).

Die Häufigkeitsangaben beruhen auf den gepoolten Daten von randomisierten Phase-3-Studien zu allen Indikationen bzw. zu den entsprechenden Langzeitextensionsstudien-Daten.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Bronchitis, Herpes zoster, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Pneumonie.

Gelegentlich: Herpes simplex, Virusinfektion, virale Gastroenteritis, Zellulitis, Pyelonephritis, Diverticulitis, Tuberkulose.

Selten: Sepsis, Arthritis bakteriell (einschliesslich Arthritis bakteriell und Arthritis infektiös), Pneumonie durch Bakterien, Urosepsis, Zytomegalievirus-Infektion, Enzephalitis, Faszitis nekrotisierend, disseminierte Tuberkulose, Pneumocystis jiroveci-Pneumonie, Staphylokokken-Bakteriämie, atypische mykobakterielle Infektion, Bakteriämie, Pneumonie durch Pneumokokken.

Sehr selten: Mycobacterium-avium-complex-Infektion, Tuberkulose des Zentralnervensystems, Meningitis durch Kryptokokken.

*Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)**

Gelegentlich: Solider Tumor, nicht-melanozytärer Hautkrebs ([NMSC], einschliesslich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), Lungenkrebs.

Selten: Lymphom.

*Siehe «Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen» unten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie.

Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Arzneimittelüberempfindlichkeit (Reaktionen wie Angioödem und Urtikaria wurden beobachtet).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Hyperlipidämie, Cholesterin im Blut erhöht, Dyslipidämie, Low density Lipoprotein erhöht, Dehydration.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz.

Gelegentlich: Parästhesie.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Myokardinfarkt.

Gefässerkrankungen

Häufig: Hypertonie.

Gelegentlich: Venöse Thromboembolien, z.B. Lungenembolien, tiefe Venenthrombosen und Retinalvenenthrombose.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten.

Gelegentlich: Dyspnoe, Sinus Sekretstauung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Erbrechen, Gastritis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberenzyme erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberfunktionstest anomal, Steatosis hepatis, Transaminasen erhöht.

Selten: Bilirubin im Blut erhöht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Ausschlag, Akne.

Gelegentlich: Pruritus, Erythem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht.

Gelegentlich: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Tendonitis, Gelenkschwellung.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Kreatinin im Blut erhöht.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödem peripher, Fieber, Ermüdung.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Tumorerkrankungen

In den sechs kontrollierten klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis wurden während der 0 bis 3-monatigen Exposition für 0 Patienten unter Placebo und 3 Patienten (0.4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), welche 2x täglich 5 mg oder 10 mg Tofacitinib erhielten, Tumorerkrankungen, ohne Berücksichtigung von NMSC, berichtet. Die Differenz der Rate zwischen den Behandlungsgruppen (und das korrespondierende 95% Konfidenzintervall) betrug 0.4 (-0.05, 0.85) Ereignisse pro 100 Patientenjahre für die kombinierte 2x täglich 5 mg und 10 mg Tofacitinib Gruppe minus Placebo. In den sechs kontrollierten klinischen Studien zu rheumatoider Arthritis wurden während der 0 bis 24-monatigen Exposition für 11 Patienten (0.6 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), welche 2x täglich 5 mg Tofacitinib erhielten, und für 13 Patienten (0.7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), welche 2x täglich 10 mg Tofacitinib erhielten, Tumorerkrankungen, ohne Berücksichtigung von NMSC, berichtet. Die Differenz der Rate zwischen den Tofacitinibdosen (und das korrespondierende 95% Konfidenzintervall) betrug 0.09 (-0.45, 0.63) Ereignisse pro 100 Patientenjahre für 2x täglich 10 mg minus 2x täglich 5 mg Tofacitinib. Fünf dieser Tumorerkrankungen waren Lymphome, welche bei Patienten unter Behandlung mit Tofacitinib während einer 0 bis 24-monatigen Periode auftraten, davon waren 2 Fälle unter 2x täglich 5 mg und 3 Fälle unter 2x täglich 10 mg.

Zu den Tumorerkrankungen, welche bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in Langzeitextensionsstudien und anderen klinischen Studien am häufigsten beobachtet wurden, zählten Lungenkrebs und Brustkrebs, Lymphome, Melanome, kolorektale Karzinome, Prostatakrebs, Zervixkrebs, Endometriumkarzinome, Magenkrebs, Blasenkrebs, Schilddrüsenkrebs, Nierenkrebs, Ovarialkarzinome und Metastasen mit unbekanntem Primärtumor (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Andere Tumorerkrankungen wie Pankreaskarzinome wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung selten beobachtet.

In der Psoriasis-Arthritis Sicherheitspopulation, bestehend aus den 2 kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 und der Langzeitextensionsstudie (783 Patienten mit Psoriasis-Arthritis), lag die Rate der Tumorerkrankungen (ohne Berücksichtigung von NMSC) bei 0.63 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer, NMSC)

In kontrollierten klinischen Studien mit Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, betrug die Inzidenzrate (und das zugehörige 95% Konfidenzintervall) von NMSC 0.58 (0.31, 1.07) Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Bei Patienten, die mit 10 mg Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, betrug sie 0.50 (0.26, 0.96) Ereignisse pro 100 Patientenjahre. In der Sicherheitspopulation, aus kontrollierten Studien und Langzeitextensionsstudien, betrug die allgemeine Inzidenzrate von NMSC für alle Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, 0.55 (0.45, 0.65) Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

In kontrollierten klinischen Studien mit Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, betrug die Inzidenzrate (und das zugehörige 95% Konfidenzintervall) von NMSC 0.00 (0.00, 2.39) Ereignisse pro 100 Patientenjahre. In der Sicherheitspopulation, aus kontrollierten Studien und Langzeitextensionsstudien, betrug die allgemeine Inzidenzrate von NMSC für alle Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, 0.51 (0.14, 1.30) Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

In kontrollierten klinischen Studien zur Erhaltungstherapie mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich mit Patienten mit Colitis ulcerosa, wurden keine NMSC berichtet. Bei Patienten, die mit 10 mg Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, betrug die Inzidenz von NMSC 1.91 (0.39, 5.59) Ereignisse pro 100 Patientenjahre. In der Sicherheitspopulation, aus kontrollierten Studien zur Induktions- und Erhaltungstherapie, sowie der Langzeitextensionsstudie, betrug die allgemeine Inzidenzrate von NMSC für alle Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden, 0.67 (0.33, 1.19) Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmässige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Schwerwiegende Infektionen

Rheumatoide Arthritis

In den kontrollierten klinischen Studien über 6 Monate und 24 Monate betrug die Inzidenzrate (Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre) für schwerwiegende Infektionen in der Gruppe unter Behandlung mit einer Monotherapie mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich 1.7. In der Gruppe unter Behandlung mit einer Monotherapie mit 10 mg Tofacitinib 2x täglich betrug die Inzidenzrate (Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre) 1.6. In der Placebogruppe traten 0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre auf und in der MTX-Gruppe betrug die Inzidenzrate (Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre) 1.9.

In Studien mit einer Dauer von 6, 12 oder 24 Monaten betrugen die Inzidenzraten (Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre) für schwerwiegende Infektionen in der mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich und 10 mg Tofacitinib 2x täglich plus DMARD behandelten Gruppen 3.6 bzw. 3.4 gegenüber 1.7 in der Placebo-plus-DMARD-Gruppe.

In dem Kollektiv mit jeglicher Exposition zur Beurteilung der Langzeitsicherheit betrugen die Gesamtinzidenzraten (Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre) für schwerwiegende Infektionen in der mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich behandelten Gruppe 2.4 und in der mit 10 mg Tofacitinib 2x täglich behandelten Gruppe 3.0. Zu den häufigsten schwerwiegenden Infektionen gehörten Lungenentzündung, Herpes zoster, Harnwegsinfektionen, Zellulitis, Gastroenteritis und Divertikulitis. Es wurden Fälle von opportunistischen Infektionen berichtet (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Infektionen im Allgemeinen

In den kombinierten klinischen Studien der Phasen 2 und 3 betrug während des placebokontrollierten Zeitraums von bis zu 16 Wochen die Häufigkeit von Infektionen in der Gruppe mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich (185 Patienten) 27.6%. In den kombinierten klinischen Studien der Phase 2 und Phase 3 betrug die Häufigkeit von Infektionen bei den 316 Patienten, die bis zu 48 Wochen lang mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich behandelt wurden, 35.1%.

Schwerwiegende Infektionen

In den kombinierten klinischen Studien der Phasen 2 und 3 kam es bei 316 Patienten, die bis zu 48 Wochen lang mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich behandelt wurden, zu einer schweren Infektion (0.3%) (aseptische Meningitis).

Colitis ulcerosa

In den klinischen Studien bei CU traten im Allgemeinen ähnliche Inzidenzraten und Arten von schwerwiegenden Infektionen auf wie in den Gruppen mit einer Tofacitinib-Monotherapie in klinischen Studien bei RA.

Schwerwiegende Infektionen bei älteren Patienten

Von den 4'271 Patienten, die in die RA-Studien I–VI aufgenommen wurden (siehe «Pharmakodynamik»), waren insgesamt 608 RA-Patienten mindestens 65 Jahre alt, davon waren 85 Patienten mindestens 75 Jahre alt. Die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen bei mit Tofacitinib behandelten Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren war höher als bei Patienten unter 65 Jahren (4.8 pro 100 Patientenjahre gegenüber 2.4 pro 100 Patientenjahre).

Da in der älteren Bevölkerung Infektionen im Allgemeinen häufiger auftreten, ist bei der Behandlung älterer Patienten Vorsicht geboten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Schwerwiegende Infektionen in einer nicht-interventionellen Sicherheitsstudie nach der Zulassung

Daten aus einer nicht-interventionellen Sicherheitsstudie nach der Zulassung zur Anwendung von Tofacitinib bei RA-Patienten aus einem Register (US CorEvitas) zeigten, dass die Inzidenzrate

schwerwiegender Infektionen bei der 1x täglich angewendeten 11-mg-Retardtablette zahlenmässig höher war als bei der 2x täglich angewendeten 5-mg-Filmtablette. Die unberechtigten Inzidenzraten (Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre, 95 %-KI) (d.h. nicht berichtigt nach Alter oder Geschlecht) ab Verfügbarkeit jeder Formulierung 12 Monate nach Beginn der Behandlung betrugen 3.45 (1.93; 5.69) und 2.78 (1.74; 4.21) und nach 36 Monaten 4.71 (3.08; 6.91) und 2.79 (2.01; 3.77) in der Gruppe der Anwender der 11-mg-Retardtablette 1x täglich bzw. der 5-mg-Filmtablette 2x täglich. Die unberichtigte Hazard Ratio betrug 1.30 (95 %-KI: 0.67; 2.50) nach 12 Monaten und 1.93 (95 %-KI: 1.15; 3.24) nach 36 Monaten bei Anwendung der 11-mg-Retardtablette 1x täglich im Vergleich zu der 5-mg-Filmtablette 2x täglich. Die Daten basieren auf einer kleinen Anzahl von Patienten mit Ereignissen mit relativ grossen Konfidenzintervallen und begrenzter Nachbeobachtungsdauer.

Sicherheitsstudien nach der Zulassung (Post-authorisation Safety Studies, PASS)

ORAL Surveillance

Bei der ORAL Surveillance (A3921133) handelte es sich um eine grosse (n=4362), randomisierte, aktiv kontrollierte Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Surveillance Study, PASS) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab einem Alter von 50 Jahren mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (definiert als: gegenwärtiges Rauchen, Diagnose einer Hypertonie, Diabetes mellitus, familiäre Vorbelastung für vorzeitige koronare Herzerkrankung, vorbestehende koronare arterielle Verschlusskrankheit, einschliesslich revaskularisierender Massnahmen in der Vorgeschichte, koronararteriellem Bypass, Myokardinfarkt, Herzstillstand, instabiler Angina pectoris, akutem Koronarsyndrom sowie bestehender extraartikulärer Manifestationen der RA, z.B. Noduli, Sjögren-Syndrom, Anämie bei chronischer Entzündung, Lungenmanifestationen). Die Patienten mussten bei Aufnahme in die Studie mit einer feststehenden Dosis Methotrexat behandelt sein; eine Dosisanpassung war während der Studie erlaubt. Die Mehrzahl (über 90%) der Tofacitinib-Patienten, die aktuelle oder frühere Raucher waren, hatte eine Raucherdauer von mehr als 10 Jahren und einen Median von 35.0 bzw. 39.0 Raucherjahren.

In dieser offenen Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf 2x täglich 10 mg Tofacitinib, 2x täglich 5 mg Tofacitinib oder einen TNF-Inhibitor (entweder 50 mg Etanercept 1x wöchentlich oder 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen) randomisiert. Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus adjudizierten Krebserkrankungen (ausser nicht-melanozytärem Hautkrebs, NMSC) und adjudizierten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (major adverse cardiovascular events, MACE). Kumulative Inzidenz und statistische Auswertung der Endpunkte waren verblindet. Es handelte sich um eine ereignisgesteuerte Studie, in der mindestens 1'500 Patienten 3 Jahre lang nachbeobachtet werden mussten. Die Studienmedikation mit 2x täglich 10 mg Tofacitinib wurde abgesetzt und die Patienten auf 2x täglich 5 mg umgestellt, da venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) als dosisabhängiges Signal festgestellt wurden. Für Patienten im Behandlungsarm mit Tofacitinib

10 mg 2x täglich wurden die vor und nach dem Dosiswechsel erhobenen Daten in ihrer ursprünglich randomisierten Behandlungsgruppe analysiert.

Die Endergebnisse für MACE, Myokardinfarkt, maligne Erkrankungen ausser NMSC, Lungenkrebs, Lymphome VTE, schwere Infektionen und Mortalität sind nachstehend für jeden randomisierten Behandlungsarm aufgeführt.

MACE (einschliesslich Myokardinfarkt)

Bei mit Tofacitinib behandelten Patienten wurde im Vergleich zur Behandlung mit TNF-Inhibitor ein Anstieg von nicht tödlichem Myokardinfarkt beobachtet.

Tabelle 1: Inzidenzrate und Hazard Ratio für MACE und Myokardinfarkt

	Tofacitinib 5 mg 2x täglich	Tofacitinib 10 mg 2x täglich ^a	Alle Tofacitinib ^b	TNF-Inhibitor (TNFi)
MACE^c				
IR (95 %-KI) pro 100 PJ	0.91 (0.67; 1.21)	1.05 (0.78; 1.38)	0.98 (0.79; 1.19)	0.73 (0.52; 1.01)
HR (95 %-KI) gegenüber TNFi	1.24 (0.81; 1.91)	1.43 (0.94; 2.18)	1.33 (0.91; 1.94)	
Tödlicher MI^c				
IR (95 %-KI) pro 100 PJ	0.00 (0.00; 0.07)	0.06 (0.01; 0.18)	0.03 (0.01; 0.09)	0.06 (0.01; 0.17)
HR (95 %-KI) gegenüber TNFi	0.00 (0.00; Inf)	1.03 (0.21; 5.11)	0.50 (0.10; 2.49)	
Nicht tödlicher MI^c				
IR (95 %-KI) pro 100 PJ	0.37 (0.22; 0.57)	0.33 (0.19; 0.53)	0.35 (0.24; 0.48)	0.16 (0.07; 0.31)
HR (95 %-KI) gegenüber TNFi	2.32 (1.02; 5.30)	2.08 (0.89; 4.86)	2.20 (1.02; 4.75)	

^a Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg 2x täglich auf Tofacitinib 5 mg 2x täglich umgestellt wurden.

^b Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg 2x täglich und Tofacitinib 10 mg 2x täglich.

^c Auf Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Behandlung auftraten.

Abkürzungen: MACE = schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, MI = Myokardinfarkt, TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre, Inf = unendlich

Die folgenden prädiktiven Faktoren für die Entwicklung eines MI (tödlich und nicht tödlich) wurden mithilfe eines multivariaten Cox-Modells mit rückwärtiger Selektion identifiziert: Alter ≥ 65 Jahre, männlich, Raucher oder ehemaliger Raucher, Diabetes in der Anamnese und vorbestehende koronare Herzkrankheit (einschliesslich Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, stabile Angina pectoris oder Koronararterieneingriffen) (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Maligne Erkrankungen

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

Tabelle 2: Inzidenzrate und Hazard Ratio für maligne Erkrankungen ausser NMSC

	Tofacitinib 5 mg 2x täglich	Tofacitinib 10 mg 2x täglich ^b	Alle Tofacitinib ^c	TNF-Inhibitor (TNFi)
Maligne Erkrankungen ausser NMSC^a				
IR (95 %-KI) pro 100 PJ	1.13 (0.87; 1.45)	1.13 (0.86; 1.45)	1.13 (0.94; 1.35)	0.77 (0.55; 1.04)
HR (95 %-KI) gegenüber TNFi	1.47 (1.00; 2.18)	1.48 (1.00; 2.19)	1.48 (1.04; 2.09)	
Lungenkrebs^a				
IR (95 %-KI) pro 100 PJ	0.23 (0.12; 0.40)	0.32 (0.18; 0.51)	0.28 (0.19; 0.39)	0.13 (0.05; 0.26)
HR (95 %-KI) gegenüber TNFi	1.84 (0.74; 4.62)	2.50 (1.04; 6.02)	2.17 (0.95; 4.93)	
Lymphom^a				
IR (95 %-KI) pro 100 PJ	0.07 (0.02; 0.18)	0.11 (0.04; 0.24)	0.09 (0.04; 0.17)	0.02 (0.00; 0.10)
HR (95 %-KI) gegenüber TNFi	3.99 (0.45; 35.70)	6.24 (0.75; 51.86)	5.09 (0.65; 39.78)	
NMSC^a				
IR (95 %-KI) pro 100 PJ	0.61 (0.41; 0.86)	0.69 (0.47; 0.96)	0.64 (0.50; 0.82)	0.32 (0.18; 0.52)
HR (95 %-KI) gegenüber TNFi	1.90 (1.04; 3.47)	2.16 (1.19; 3.92)	2.02 (1.17; 3.50)	

Basalzellkarzinom^a				
<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.37 (0.22; 0.58)	0.33 (0.19; 0.54)	0.35 (0.24; 0.49)	0.26 (0.14; 0.44)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	1.43 (0.71; 2.90)	1.28 (0.61; 2.66)	1.36 (0.72; 2.56)	
Kutanes Plattenepithelkarzinom^a				
<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.29 (0.16; 0.48)	0.45 (0.29; 0.69)	0.37 (0.26; 0.51)	0.16 (0.07; 0.31)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	1.82 (0.77; 4.30)	2.86 (1.27; 6.43)	2.32 (1.08; 4.99)	

^a Bei malignen Erkrankungen ausser NMSC, Lungenkrebs und Lymphom auf der Grundlage der Ereignisse, die während der Behandlung oder nach Absetzen der Behandlung bis Studienende auftraten. Bei NMSC auf der Grundlage von Ereignissen, die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Absetzen der Behandlung auftraten.

^b Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg 2x täglich auf Tofacitinib 5 mg 2x täglich umgestellt wurden.

^c Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg 2x täglich und Tofacitinib 10 mg 2x täglich.

Abkürzungen: NMSC = nicht-melanozytärer Hautkrebs, TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre

Die folgenden prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von malignen Erkrankungen, ausser NMSC, wurden mit einem multivariaten Cox-Modell mit rückwärtiger Selektion identifiziert: Alter ≥65 Jahre und Raucher oder ehemaliger Raucher (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Mortalität

In der Sicherheitsstudie A3921133 hatten Patienten, die mit 10 mg Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, eine höhere Inzidenz bezogen auf die Gesamtmortalität als diejenigen, die mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich oder mit TNF-Inhibitoren behandelt wurden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Inzidenzrate und Hazard Ratio für Mortalität^a

	Tofacitinib 5 mg 2x täglich	Tofacitinib 10 mg 2x täglich^b	Alle Tofacitinib^c	TNF-Inhibitor (TNFi)
Gesamtmortalität				
<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.50 (0.33; 0.74)	0.80 (0.57; 1.09)	0.65 (0.50; 0.82)	0.34 (0.20; 0.54)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	1.49 (0.81; 2.74)	2.37 (1.34; 4.18)	1.91 (1.12; 3.27)	

Infektionen mit tödlichem Ausgang				
<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.08 (0.02; 0.20)	0.18 (0.08; 0.35)	0.13 (0.07; 0.22)	0.06 (0.01; 0.17)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	1.30 (0.29; 5.79)	3.10 (0.84; 11.45)	2.17 (0.62; 7.62)	
KV-Ereignisse mit tödlichem Ausgang				
<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.25 (0.13; 0.43)	0.41 (0.25; 0.63)	0.33 (0.23; 0.46)	0.20 (0.10; 0.36)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	1.26 (0.55; 2.88)	2.05 (0.96; 4.39)	1.65 (0.81; 3.34)	
Maligne Erkrankungen mit tödlichem Ausgang				
<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.10 (0.03; 0.23)	0.00 (0.00; 0.08)	0.05 (0.02; 0.12)	0.02 (0.00; 0.11)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	4.88 (0.57; 41.74)	0 (0.00; Inf)	2.53 (0.30; 21.64)	

^a Auf der Grundlage von Ereignissen, die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Absetzen der Behandlung auftraten.

^b Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg 2x täglich auf Tofacitinib 5 mg 2x täglich umgestellt wurden.

^c Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg 2x täglich und Tofacitinib 10 mg 2x täglich.

Thromboembolische Ereignisse

Tabelle 4: Inzidenzrate und Hazard Ratio für thromboembolische Ereignisse

	Tofacitinib 5 mg 2x täglich	Tofacitinib 10 mg 2x täglich^a	Alle Tofacitinib^b	TNF-Inhibitor (TNFi)
VTE^c				
<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.33 (0.19; 0.53)	0.70 (0.49; 0.99)	0.51 (0.38; 0.67)	0.20 (0.10; 0.37)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	1.66 (0.76; 3.63)	3.52 (1.74; 7.12)	2.56 (1.30; 5.05)	
LE^c				
<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.17 (0.08; 0.33)	0.50 (0.32; 0.74)	0.33 (0.23; 0.46)	0.06 (0.01; 0.17)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	2.93 (0.79; 10.83)	8.26 (2.49; 27.43)	5.53 (1.70; 18.02)	
TVT^c				

<i>IR (95 %-KI) pro 100 PJ</i>	0.21 (0.11; 0.38)	0.31 (0.17; 0.51)	0.26 (0.17; 0.38)	0.14 (0.06; 0.29)
<i>HR (95 %-KI) gegenüber TNFi</i>	1.54 (0.60; 3.97)	2.21 (0.90; 5.43)	1.87 (0.81; 4.30)	
ATE^c				
<i>IR (95% KI) per 100 PY</i>	0.92 (0.68, 1.22)	0.94 (0.68, 1.25)	0.93 (0.75, 1.14)	0.82 (0.59, 1.12)
<i>HR (95% KI) vs TNFi</i>	1.12 (0.74, 1.70)	1.14 (0.75, 1.74)	1.13 (0.78, 1.63)	
^a Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg 2x täglich auf Tofacitinib 5 mg 2x täglich umgestellt wurden. ^b Kombinierte Daten von Tofacitinib 5 mg 2x täglich und Tofacitinib 10 mg 2x täglich. ^c Auf der Grundlage von Ereignissen, die während der Behandlung oder innerhalb von 28 Tagen nach Absetzen der Behandlung auftraten. Abkürzungen: ATE = arterielle thromboembolische Ereignisse, VTE = venöse thromboembolische Ereignisse, LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose, TNF = Tumornekrosefaktor, IR = Inzidenzrate, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patientenjahre Die Mehrzahl (97%) der mit Tofacitinib behandelten Patienten, bei denen eine PE beobachtet wurde, hatten VTE-Risikofaktoren.				

Magen-Darm-Perforationen

Die Inzidenzraten (Ereignisse pro 100 Patientenjahre; 95 %-KI) für Magen-Darm-Perforationen waren 0.17 (0.08; 0.33) für 5 mg Tofacitinib 2x täglich, 0.10 (0.03; 0.24) für 10 mg Tofacitinib 2x täglich, 0.14 (0.08; 0.23) für alle Tofacitinib-Gruppen (5 mg 2x täglich und 10 mg 2x täglich kombiniert) und 0.08 (0.02; 0.20) für TNF-Inhibitoren. Im Vergleich zu TNF-Inhibitoren betrug die HR (95 %-KI) 2.20 (0.68; 7.15) für 5 mg Tofacitinib 2x täglich, 1.29 (0.35; 4.80) für 10 mg Tofacitinib 2x täglich und 1.76 (0.58; 5.34) für alle Tofacitinib-Gruppen.

Frakturen

Die Inzidenzraten (Ereignisse pro 100 Patientenjahre; 95 %-KI) für Frakturen waren bei 2x täglich 5 mg Tofacitinib, 2x täglich 10 mg Tofacitinib, allen Tofacitinib-Gruppen (5 mg 2x täglich und 10 mg 2x täglich kombiniert) und TNF-Inhibitoren 2.79 (2.34; 3.30), 2.87 (2.40; 3.40), 2.83 (2.50; 3.19) bzw. 2.27 (1.87; 2.74). Im Vergleich zu TNF-Inhibitoren lag die HR (95 %-KI) bei 2x täglich 5 mg Tofacitinib, 2x täglich 10 mg Tofacitinib und allen Tofacitinib-Gruppen bei 1.23 (0.96; 1.58), 1.26 (0.97; 1.62) bzw. 1.24 (0.99; 1.55).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen bei einer Überdosierung von Tofacitinib Devatis vor. Es gibt kein spezifisches Antidot. Eine symptomatische Behandlung wird empfohlen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

L04AF01

Selektive Immunsuppressiva.

Wirkungsmechanismus

Tofacitinib ist ein selektiver Inhibitor der Familie der Janus Kinasen (JAK1, JAK2, JAK3 sowie, in geringerem Umfang, TyK2). Auf zellulärer Ebene, wo die Signalübertragung durch Janus Kinasen von einer Rezeptordimerisierung abhängt, hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung über JAK3- und/oder JAK1-Rezeptorheterodimere mit funktioneller Selektivität gegen Rezeptoren aus JAK2-Dimeren. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib hat eine Blockierung der Signalübertragung durch Zytokinrezeptoren welche über eine sogenannte «common gamma chain» verfügen zur Folge (Rezeptoren für IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21). Diese Zytokine sind wesentlich an der Aktivierung, Proliferation und Funktion von Lymphozyten beteiligt und somit kommt es zur Modulierung verschiedener Aspekte der Immunantwort. Darüber hinaus bewirkt die Hemmung von JAK1 eine Abschwächung der Signalübertragung durch inflammatorische Zytokine wie IL-6 und IFN- γ . In höheren Konzentrationen könnte es über die Hemmung der JAK2-Signalübertragung zu einer Hemmung der Erythropoietin-Signalübertragung kommen.

Pharmakodynamik

Rheumatoide Arthritis

Es wurden dosisabhängige Verringerungen der natürlichen Killerzellen (NK) (CD15/56⁺) mit Maximum etwa 8-10 Wochen nach Therapiebeginn gezeigt. Nach Beendigung der Behandlung hatten sich diese Veränderungen innerhalb von 2-6 Wochen im Allgemeinen wieder normalisiert. Die Behandlung mit Tofacitinib war mit einem dosisabhängigen Anstieg der B-Lymphozyten begleitet. Veränderungen der Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten und ihrer Untergruppen (CD3⁺, CD4⁺ und CD8⁺) waren gering.

Nach Langzeitbehandlung (mittlere Dauer der Behandlung mit Tofacitinib von ungefähr 5 Jahren) zeigten die CD4⁺ und CD8⁺ Anzahlen einen mittleren Rückgang von 28% und 27% im Vergleich zu Studienbeginn. Im Gegensatz zum beobachteten Rückgang nach Kurzzeitdosierung zeigte die CD16/56⁺ natürliche Killerzellen Anzahl einen mittleren Anstieg von 73% im Vergleich zu Studienbeginn. CD19⁺ B-Zell Anzahlen zeigten keinen weiteren Anstieg nach Langzeitbehandlung mit Tofacitinib. Diese Veränderungen kehrten bei vorübergehendem Therapieunterbruch zu den Ausgangswerten zurück. Veränderungen der IgG, IgM und IgA Spiegel waren gering.

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 gesamten Behandlung erhalten blieb und sich nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 2 Wochen nicht vollständig normalisierte.

Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis wurden ähnliche Veränderungen der T-Zellen, B-Zellen und des CRP im Serum beobachtet, jedoch wurde keine Reversibilität untersucht. Die Gesamtzahl der Serumimmunglobuline wurde bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis nicht bestimmt.

Laboruntersuchungen

Leberenzymtests

In der obengenannten PASS-Studie betrug der prozentuale Anteil der Patienten im Behandlungsarm mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich mit mindestens einem ALT-Anstieg nach Baseline von >1x ULN, 3x ULN und 5x ULN 52.83, 6.01 bzw. 1.68. Im Behandlungsarm mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich betrug der prozentuale Anteil 54.46, 6.54 bzw. 1.97. In den Behandlungsarmen aller Tofacitinib-Gruppen (5 mg 2x täglich und 10 mg 2x täglich kombiniert) betrug der prozentuale Anteil 53.64, 6.27 bzw. 1.82. Im Behandlungsarm mit TNF-Inhibitoren betrug der prozentuale Anteil 43.33, 3.77 bzw. 1.12.

Der prozentuale Anteil der Patienten im Behandlungsarm mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich mit mindestens einem AST-Anstieg nach Baseline von >1x ULN, 3x ULN und 5x ULN betrug 45.84, 3.21 bzw. 0.98. Im Behandlungsarm mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich betrug der prozentuale Anteil 51.58, 4.57 bzw. 1.62. In den Behandlungsarmen aller Tofacitinib-Gruppen (5 mg 2x täglich und 10 mg 2x täglich kombiniert) betrug der prozentuale Anteil 48.70, 3.89 bzw. 1.30. Im Behandlungsarm mit TNF-Inhibitoren betrug der prozentuale Anteil 37.18, 2.38 bzw. 0.70.

Lipide

In der obengenannten PASS-Studie, nach 12 Monaten, stieg der LDL-Cholesterinwert im Studienarm mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich im Mittel um 13.80%, im Studienarm mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich im Mittel um 17.04% und im TNF-Inhibitoren-Arm im Mittel um 5.50% an. Nach 24 Monaten betrug der mittlere prozentuale Anstieg 12.71, 18.14 bzw. 3.64.

Nach 12 Monaten stieg der HDL-Cholesterinwert im Studienarm mit 5 mg 2x täglich Tofacitinib im Mittel um 11.71%, im Studienarm mit 10 mg 2x täglich Tofacitinib im Mittel um 13.63% und im TNF-Inhibitoren-Arm im Mittel um 2.82% an. Nach 24 Monaten betrug der mittlere prozentuale Anstieg 11.58, 13.54 bzw. 1.42.

Klinische Wirksamkeit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit von Tofacitinib wurde in fünf randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studien bei Patienten über 18 Jahren mit aktiver rheumatoider Arthritis untersucht, die nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden waren. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens 4-6 berührungsempfindliche und 4-6 geschwollene Gelenke. Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs erhielten Tofacitinib in einer Dosierung von 5 oder 10 mg 2x täglich entweder als Monotherapie (Studie I, 610 Patienten) oder in Kombination mit DMARDs (Studie II, 792 Patienten) bzw. in Kombination mit Methotrexat (MTX), wenn zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf MTX festgestellt worden war (Studie III, 717 Patienten und Studie IV, 797 Patienten), oder bei mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit mindestens eines zugelassenen, TNF hemmenden biologischen Präparats (Studie V, 399 Patienten). In jeder Studie wurden Placebo-Patienten nach 3 (Studie I und V) oder 6 Monaten (Studie II, III, IV) verblindet einer aktiven Behandlung zugeteilt.

Primäre Endpunkte in allen fünf Studien waren der Anteil der Patienten mit ACR20 Ansprechen (in Studie I und V in Monat 3 und in Studie II, III und IV in Monat 6), die Veränderung des HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) in Monat 3 und der Anteil von Patienten welche einen DAS28 (Disease Activity Score 28-4[ESR]) von <2.6 (in Studie I und V in Monat 3 und in Studie II, III und IV in Monat 6) erreichen.

Klinisches Ansprechen

ACR-Ansprechen

In allen Studien wurden bei den mit 5 oder 10 mg Tofacitinib 2x täglich behandelten Patienten in Monat 3 und Monat 6 statistisch signifikant bessere ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten im Vergleich zu den Patienten in den Placebo-Gruppen festgestellt. Über die fünf Studien hinweg betrugen die ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten für Patienten, welche mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, 42-61%, 27-34% und 8-15%, für Patienten, welche mit 10 mg Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, 48-66%, 28-37% und 11-20% und für Patienten, welche mit Placebo behandelt wurden, 24-27%, 7-13% und 2-6%.

In Studie IV wurde die ACR20/50/70-Ansprechraten von Monat 12 bis Monat 24 beibehalten.

In Studie I, II und V stellte sich bereits innerhalb von 2 Wochen eine Verbesserung der ACR20-Ansprechraten im Placebovergleich ein.

In den 3-monatigen (Studie I und V) und 6-monatigen (Studie II, III und IV) kontrollierten Abschnitten der Studien wiesen die mit 10 mg Tofacitinib 2x täglich behandelten Patienten höhere Ansprechraten auf als die mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich behandelten Patienten.

In Studie III waren die ACR70-Ansprechraten in Monat 6 in den mit 5 mg bzw. 10 mg Tofacitinib 2x täglich behandelten Gruppen signifikant höher als bei Anwendung von Adalimumab.

Der Behandlungseffekt war unabhängig vom Rheumafaktorstatus, Alter, Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit, der Anzahl an Vorbehandlungen oder vom Krankheitsstatus bei den Patienten vergleichbar. Der Zeitraum bis zum Einsetzen der Wirkung war kurz (in Studien I, II und V lediglich 2 Wochen) und die Grössenordnung des Ansprechens stieg mit Fortdauer der Behandlung. Wie beim ACR-Gesamtansprechen der mit 5 mg oder 10 mg Tofacitinib 2x täglich 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 Wert zum Studienbeginn und im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder ein anderen DMARD erhalten hatten, festgestellt.

DAS28-4(ESR)-Ansprechen

Nach 3 Monaten hatten sich bei den mit 5 mg und 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten signifikante Verringerungen des DAS28-4(ESR) gegenüber dem Studienbeginn eingestellt: mittlere Verbesserung von 1.8-2.0 bzw. 1.9-2.2 gegenüber 0.7-1.1 bei den Patienten, welche ein Placebo erhielten. Der Anteil der Patienten mit einem einer klinischen Remission entsprechenden DAS28 (DAS28-4[ESR] <2.6) nach 6 Monaten war in Studie II, III und IV bei den mit 5 mg und 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten signifikant höher (6-9% bzw. 13-16%) als bei Patienten, welche ein Placebo erhielten (1-3%). In einer gepoolten Analyse der Phase-3-Studien waren die positiven Effekte der Dosis zu 10 mg 2x täglich im Hinblick auf mehrere Masse zur Beurteilung der Anzeichen und Symptome stärker ausgeprägt als bei der Dosis zu 5 mg 2x täglich: Verbesserung gegenüber dem Studienbeginn (ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten), mittlere Veränderung des DAS28 gegenüber Studienbeginn und Erreichen eines Krankheitsaktivitätsstatus (DAS28-4[ESR]) mit einem Zielwert von <2.6 oder ≤3.2. Bei den stringenteren Massen, d.h. ACR70-Ansprechen und Erreichen von DAS28-4(ESR) <2.6, wurden für die Dosis zu 10 mg gegenüber 5 mg grössere Vorteile aufgezeigt.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Resultate

Im Vergleich zu Placebo hatte sich bei Patienten, die Tofacitinib erhielten die körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels HAQ-DI in Monat 3 (Studie I, II, III und V) und in Monat 6 (Studie II und III) relativ zum Ausgangswert signifikant stärker gebessert. Nach 3 Monaten betrugen die mittleren Veränderungen des HAQ-DI (nach der Methode der kleinsten Quadrate) gegenüber dem

Ausgangswert 0.4-0.55 für 5 mg Tofacitinib 2x täglich, 0.46-0.61 für 10 mg Tofacitinib 2x täglich und 0.15-0.24 für Placebo.

In Studie I und II wurden bereits nach 2 Wochen signifikant stärkere Verbesserungen im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Patienten, welche mit Tofacitinib behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Placebo ausserdem Verbesserungen in der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Short Form Health Survey; SF-36), der Müdigkeit (FACIT-F), der Schlafqualität (Medical Outcomes Study Sleep; MOS Sleep) und der Arbeitsproduktivität (Work Limitations Questionnaire; WLQ).

Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib wurde in 2 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase 3 Studien bei 816 Patienten über 18 Jahren untersucht. Alle Patienten hatten auf Grundlage der Kriterien zur Klassifikation von Psoriasis-Arthritis (CASPAR) eine aktive Psoriasis-Arthritis über einen Zeitraum von 6 Monaten, mindestens 3 empfindliche/schmerzhafte Gelenke und mindestens 3 geschwollene Gelenke und aktive Plaque-Psoriasis. Patienten der Studie PsA-I (12 Monate) zeigten ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens 1 csDMARD und waren noch nicht mit einem TNF hemmenden biologischen DMARD (TNFi) vorbehandelt. Patienten der Studie PsA-II (6 Monate) zeigten dagegen ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens 1 zugelassenen TNFi. Die Patienten erhielten Tofacitinib 5 mg 2x täglich oder Placebo und in der Studie PsA-I Adalimumab 40 mg subkutan 1x alle 2 Wochen. Tofacitinib wurde in Kombination mit einer konstanten Dosis konventioneller synthetischer DMARDs (csDMARDs; Patienten erhielten Methotrexat [79%], Sulfasalazin [13%], Leflunomid [7%] oder andere csDMARDs [1%]) verabreicht. Die Gabe einer zusätzlichen konstanten niedrigen Dosis oraler Kortikosteroide (21% erhielten eine Dosis entsprechend ≤ 10 mg/Tag Prednison) und/oder nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAIDs; bei 57% der Patienten) war erlaubt. Nach 3 Monaten wurden die Placebo-Patienten beider Studien verblindet einer vorbestimmten Behandlung mit Tofacitinib in einer Dosierung von 5 mg 2x täglich zugeteilt.

In beiden klinischen Studien waren die primären Endpunkte das ACR20-Ansprechen und die Veränderung des HAQ-DI in Monat 3.

Klinisches Ansprechen

ACR-Ansprechen

In Monat 3 zeigten Patienten, die mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich behandelt wurden, in der Studie PsA-I eine höhere ($p \leq 0.05$) ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten gegenüber Patienten in der Placebo-Gruppe, und in der Studie PsA-II eine höhere ACR20- und ACR50-Ansprechraten. In Studie PsA-II war die ACR70-Ansprechraten ebenfalls höher bei 5 mg Tofacitinib 2x täglich gegenüber der Placebo-Gruppe, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p > 0.05$). In Studie PsA-I / PsA-II betrugen die ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten für Patienten, welche mit 5 mg

Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, jeweils 50/50%, 28/30% und 17/17%, für Patienten, welche mit Placebo behandelt wurden, jeweils 33/24%, 10/15% und 5/10% und für Patienten, welche mit 40 mg Adalimumab 1x alle zwei Wochen behandelt wurden, jeweils 52%, 33% und 19% (nur Studie PsA-I).

In beiden Studien wurden innerhalb von 2 Wochen signifikant höhere ACR20-Ansprechraten für Tofacitinib im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet, und diese wurden entweder beibehalten oder verbesserten sich noch nach Monat 3 bis zum Ende der jeweiligen Studie.

Die Ansprechrate auf Tofacitinib war unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsaktivität zum Studienbeginn und Subtyp der Psoriasis-Arthritis.

Wie beim ACR-Gesamtansprechen der mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich behandelten Patienten, wurden Verbesserungen der Einzelkomponenten des ACR-Ansprechens in Monat 3 im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn festgestellt, einschliesslich der Anzahl der empfindlichen/schmerzhaften und geschwollenen Gelenke, Patientenbeurteilung des Arthritis-Schmerzes, Gesamtbeurteilung der Arthritis durch Patient und Arzt, HAQ-DI und Bewertung des CRP gegenüber Patienten, die Placebo erhielten.

Enthesitis und Dactylitis

Es liegen Daten vor, die für eine Wirksamkeit von Tofacitinib bei der Enthesitis und der Dactylitis sprechen.

Körperliche Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Patienten, denen Tofacitinib 5 mg 2x täglich verabreicht wurde, zeigten in Monat 3 eine grössere Verbesserung ($p \leq 0.05$) gegenüber dem Ausgangswert der körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen anhand des HAQ-DI im Vergleich zu Placebo in beiden Studien. Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, denen Tofacitinib 5 mg 2x täglich verabreicht wurde, wurden entweder beibehalten oder verbesserten sich bis zum Studienende.

Die HAQ-DI-Ansprechrate (ein Ansprechen wurde als Verringerung gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 0.35 definiert) in Monat 3 der Studie PsA-I / PsA-II lag bei 53/50%, 31/28% und 53% bei Patienten, die 5 mg Tofacitinib 2x täglich, Placebo und 40 mg Adalimumab 1x alle zwei Wochen (nur Studie PsA-I) erhielten.

In Monat 3 zeigten Patienten, denen Tofacitinib verabreicht wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe auch nominal statistisch signifikant höhere Verbesserungen gegenüber der Baseline bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Short Form Health Survey; SF-36 Domäne der körperlichen Funktionsfähigkeit und Zusammenfassung der körperlichen Komponenten) und der Müdigkeit (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F), die bis zum Studienende aufrechterhalten wurden.

Hauterscheinungen

Anzeichen eines Behandlungserfolgs bei Hauterscheinungen der Psoriasis-Arthritis wurden mit PASI 75 bewertet ($\geq 75\%$ Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert anhand des Psoriasis Area and Severity Index) bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die eine psoriatische Gesamt-BSA (body surface area) von $\geq 3\%$ aufwiesen. In Studie PsA-I waren die PASI 75-Ansprechraten in Monat 3 für 5 mg Tofacitinib 2x täglich gegenüber dem Placebo höher. In Studie PsA-II waren die PASI 75-Ansprechraten in Monat 3 für 5 mg Tofacitinib 2x täglich gegenüber dem Placebo höher (aber nicht statistisch signifikant). Nach Monat 3 hielt der Behandlungserfolg in diesem Bereich an oder verbesserte sich bis zum Studienende.

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib bei AS wurde eine placebokontrollierte Bestätigungsstudie (Studie AS-I) durchgeführt.

Bei der Studie AS-I handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 48-wöchige Behandlungsstudie mit 269 erwachsenen Patienten, die auf mindestens 2 NSAIDs unzureichend angesprochen hatten (unzureichendes klinisches Ansprechen oder Unverträglichkeit). Die Patienten hatten eine aktive Erkrankung, definiert durch den Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und einen Rückenschmerz-Score (BASDAI Frage 2) von ≥ 4 trotz einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs), Kortikosteroiden oder DMARD. Eine gleichzeitige Behandlung mit stabilen Dosen von cDMARDs, NSAIDs oder Kortikosteroiden (≤ 10 mg/d) war erlaubt. Die Patienten wurden randomisiert und 16 Wochen lang verblindet mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich oder Placebo behandelt. Anschliessend wurden alle auf Tofacitinib 5 mg 2x täglich für weitere 32 Wochen umgestellt. Der primäre Endpunkt war die Bewertung des Anteils der Patienten, die in Woche 16 ein Ansprechen auf ASAS20 erreichten.

Etwa 7% bzw. 21% der Patienten nahmen von Studienbeginn bis Woche 16 zusätzlich Methotrexat bzw. Sulfasalazin ein. Die Patienten durften von Studienbeginn bis Woche 48 eine stabile niedrige Dosis oraler Kortikosteroide (8.6% erhielten sie) und/oder NSAIDs (81.8% erhielten sie) erhalten. 22% der Patienten hatten ein unzureichendes Ansprechen auf 1 oder 2 TNF-Hemmer.

Klinisches Ansprechen

Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) und mindestens einen TNF Hemmer (TNFi) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten und mit 5 mg Tofacitinib 2x täglich behandelt wurden, erreichten in Woche 16 höhere ASA20- und ASAS40-Ansprechraten als die Patienten in der Placebogruppe (Tabelle 5).

Tabelle 5: ASAS20- und ASAS40-Ansprechen in Woche 16, Studie AS-I

	Placebo	Tofacitinib 5 mg 2x täglich	Differenz gegenüber Placebo (95 %-KI)
TNFi-IR Patienten (N)	N = 30	N = 29	

ASAS20-Ansprechen, %	17	41	25 (2, 47)
ASAS40-Ansprechen, %	7	28	21 (2, 39)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; TNFi-IR = unzureichendes Ansprechen auf Tumornekrosefaktor-Inhibitor.

Colitis ulcerosa

Das klinische Entwicklungsprogramm der Phase 3 für Tofacitinib zur Behandlung von Colitis ulcerosa umfasste 3 konfirmatorische Studien (Studie UC-I, Studie UC-II und Studie UC-III) sowie eine offene Langzeitextensionsstudie (Studie UC-IV).

Klinisches Ansprechen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei der Remissionsinduktion und -erhaltung wurden in 3 multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien untersucht: 2 identische Induktionsstudien (Dauer 8 Wochen; Studien UC-I und UC-II) und eine Erhaltungsstudie (Dauer 52 Wochen; Studie UC-III). An diesen Pivotstudien nahmen erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa teil (Mayo-Gesamtscore 6 bis 12, Endoskopie-Subscore mindestens 2, Rektalblutung-Subscore mindestens 1), bei denen mindestens eine der folgenden Behandlungen versagte oder nicht vertragen wurde: orale oder intravenöse Kortikosteroide, Azathioprin, 6-MP oder TNF-Antagonist. Die Krankheitsaktivität wurde mithilfe des Mayo-Scores bewertet (0 bis 12), der aus 4 Subscores besteht (0 bis 3 für jeden Subscore): Stuhlfrequenz, Rektalblutung, Endoskopiebefund und ärztliche Gesamtbeurteilung (in diesen Studien schloss ein Endoskopie Subscore von 2 jegliche Friabilität mit ein).

Den Patienten war es erlaubt, während den Studien orale Aminosalicylate und Kortikosteroide (bis zu 25 mg Prednison-Äquivalent pro Tag) in stabiler Dosierung anzuwenden. Zu Beginn der Studie UC-III mussten Kortikosteroide schrittweise abgesetzt werden. In den Studien wurde Tofacitinib als Monotherapie (d.h. ohne gleichzeitige Gabe biologischer und immunsuppressiver Wirkstoffe) gegen Colitis ulcerosa verabreicht.

Zusätzlich zu den oben genannten Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib auch in einer offenen Langzeitextensionsstudie (Studie UC-IV) untersucht. An dieser Studie konnten jene Patienten teilnehmen, die eine der Induktionsstudien (Studien UC-I oder UC-II) abschlossen und dabei kein klinisches Ansprechen zeigten, sowie jene, welche die Erhaltungsstudie (Studie UC-III) abschlossen oder aufgrund von Therapieversagen vorzeitig abbrechen. Wenn Patienten aus den Studien UC-I und UC-II nach 8 Wochen in Studie UC-IV kein klinisches Ansprechen zeigten, mussten sie die Studie UC-IV abbrechen. Zu Beginn der Studie UC-IV mussten Kortikosteroide schrittweise abgesetzt werden.

Induktionsstudien (Studien UC-I und UC-II)

In den Studien UC-I bzw. UC-II wurden 1'139 Patienten randomisiert (598 bzw. 541 Patienten) und erhielten entweder Tofacitinib 10 mg 2x täglich oder ein Placebo (im Verhältnis 4:1). In den Studien

UC-I und UC-II hatte bei 51.7%, 73.2% bzw. 71.9% der Patienten eine vorherige Therapie mit TNF-Antagonisten (51.3% in Studie UC-I und 52.1% in Studie UC-II), Kortikosteroiden (74.9% in Studie UC-I und 71.3% in Studie UC-II) und/oder Immunsuppressiva (74.1% in Studie UC-I und 69.5% in Studie UC-II) versagt oder sie hatte diese nicht vertragen. Zu Studienbeginn erhielten 46.1% der Patienten gleichzeitig orale Kortikosteroide zur Behandlung von Colitis ulcerosa (45.5% in Studie UC-I und 46.8% in Studie UC-II). Die klinischen Merkmale zu Studienbeginn waren bei den Patienten der Tofacitinib- und Placebo-Gruppen insgesamt ähnlich.

Primärer Endpunkt der Studien UC-I und UC-II war der Anteil an Patienten in Remission in Woche 8, der sekundäre Hauptendpunkt war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefundes in Woche 8. Remission war dadurch definiert, dass eine klinische Remission (Mayo-Gesamtscore ≤ 2 ohne einen Subscore von >1) und ein Rektalblutung-Subscore von 0 vorlagen. Eine Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefundes war dadurch definiert, dass ein Endoskopie-Subscore von 0 oder 1 vorlag. Um die weitere Therapie nach 8 Wochen zu bestimmen, wurde klinisches Ansprechen, definiert als Reduktion im Mayo-Gesamtscore von ≥ 3 Punkten sowie um $\geq 30\%$ des Ausgangswertes, verwendet. Zusätzlich war eine Abnahme im Subscore für eine Rektalblutung um ≥ 1 Punkt, oder ein absoluter Subscore für eine Rektalblutung von 0 oder 1, erforderlich. In Frage kommende Patienten, welche nach 8 Wochen klinisches Ansprechen zeigten, führen mit der Erhaltungstherapie (5 mg 2x täglich oder 10 mg 2x täglich) in Studie UC-III fort (siehe «Eigenschaften/Wirkungen - Erhaltungsstudie (Studie UC-III)»). In Studie UC-I erreichte im Vergleich zum Placebo ein signifikant grösserer Anteil der Patienten, die mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich behandelt wurden, die folgenden Endpunkte in Woche 8: Remission (18.5% gegenüber 8.2%; $p=0.0070$), Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefundes (31.3% gegenüber 15.6%; $p=0.0005$) und klinisches Ansprechen (59.9% gegenüber 32.8%; $p<0.0001$).

In Studie UC-II erreichte im Vergleich zum Placebo ein signifikant grösserer Anteil der Patienten, die mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich behandelt wurden, die folgenden Endpunkte in Woche 8: Remission (16.6% gegenüber 3.6%; $p=0.0005$), Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefundes (28.4% gegenüber 11.6%; $p=0.0002$) und klinisches Ansprechen (55.0% gegenüber 28.6%; $p<0.0001$).

Die Wirksamkeitsergebnisse, die auf den an den einzelnen Studienstandorten ermittelten Endoskopiebefunden beruhten, entsprachen den Ergebnissen der zentral ausgewerteten Endoskopiebefunde.

In beiden Studien und in beiden Patienten-Subgruppen (mit oder ohne vorheriges Versagen einer Therapie mit TNF-Antagonisten) erreichte im Vergleich zum Placebo ein grösserer Anteil an Patienten, die mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich behandelt wurden, eine Remission in Woche 8. Bei Patienten, bei denen eine vorherige Therapie mit TNF-Antagonisten versagt hatte, betrug der Behandlungsunterschied 9.5% (95% KI: 4.6, 14.5) in Studie UC-I und 11.7% (95% KI: 7.5, 15.9) in

Studie UC-II. Bei Patienten ohne Versagen einer vorherigen Therapie mit TNF-Antagonisten betrug der Behandlungsunterschied 10.7% (95% KI: -0.2, 21.6) in Studie UC-I und 14.0% (95% KI: 4.9, 23.2) in Studie UC-II. Gepoolte Daten (Studie UC-I und UC-II) zeigten bereits in Woche 2 einen signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Tofacitinib 10 mg 2x täglich und Placebo, im Mayo-Teilscore, bei Rektalblutungen und in der Stuhlfrequenz.

Erhaltungsstudie (Studie UC-III)

Insgesamt 593 Patienten, die 8 Wochen in einer der Induktionsstudien absolvierten und ein klinisches Ansprechen zeigten, nahmen an der Studie UC-III teil; 179 (30.2%) Patienten waren zu Beginn der Studie UC-III in Remission. Die Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten 52 Wochen lang Tofacitinib 5 mg 2x täglich, Tofacitinib 10 mg 2x täglich oder ein Placebo (im Verhältnis 1:1:1). Patienten, die zu Studienbeginn Kortikosteroide erhielten, mussten diese schrittweise absetzen. Zu Beginn der Studie UC-III erhielten 289 (48.7%) Patienten orale Kortikosteroide; bei 265 (44.7%), 445 (75.0%) bzw. 413 (69.6%) Patienten hatte eine vorherige Therapie mit TNF-Antagonisten, Kortikosteroiden bzw. Immunsuppressiva versagt oder wurde nicht vertragen.

Primärer Endpunkt der Studie UC-III war der Anteil an Patienten in Remission in Woche 52. Es wurden zwei sekundäre Hauptendpunkte untersucht: der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefundes in Woche 52 sowie der Anteil an Patienten mit dauerhaft kortikosteroidfreier Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei jenen Patienten, die zu Beginn der Studie UC-III in Remission waren.

Auf Grundlage der zentral ausgewerteten Endoskopiebefunde erreichte sowohl in der Gruppe der Patienten, die mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich behandelt wurden, als auch in der Gruppe jener, die mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich behandelt wurden, im Vergleich zum Placebo ein signifikant höherer Anteil in Woche 52 die Endpunkte. Die Behandlungsunterschiede in den Gruppen, die Tofacitinib 5 mg bzw. Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhielten, betrugen im Vergleich zum Placebo: Remission (23.2% bzw. 29.5%), Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefundes (24.2% bzw. 32.6%), Normalisierung des endoskopischen Schleimhautbefundes (10.6% bzw. 12.7%), Erhalt des klinischen Ansprechens (31.3% bzw. 41.7%), Remission bei den Patienten in Remission zu Studienbeginn (36.0% bzw. 46.2%) sowie dauerhaft kortikosteroidfreie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei jenen Patienten, die zu Beginn der Studie in Remission waren (30.3% bzw. 42.2%).

In beiden Patienten-Subgruppen (mit oder ohne vorheriges Versagen einer Therapie mit TNF-Antagonisten) erreichte im Vergleich zu Placebo ein grösserer Anteil an Patienten, die entweder mit Tofacitinib 5 mg 2x täglich oder mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich behandelt wurden, in Woche 52 der Studie UC-III die folgenden Endpunkte: Remission, Verbesserung des endoskopischen Schleimhautbefundes oder dauerhaft kortikosteroidfreie Remission sowohl in Woche 24 als auch in Woche 52 bei jenen Patienten, die zu Beginn der Studie in Remission waren. In der Subgruppe der Patienten, bei denen eine vorherige Therapie mit TNF-Antagonisten versagt hatte, war der

beobachtete Behandlungsunterschied im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhielten, zahlenmässig grösser als bei jenen, die Tofacitinib 5 mg 2x täglich erhielten, und zwar um 9.7 bis 16.7 Prozentpunkte für den primären Endpunkt und die sekundären Hauptendpunkte.

Andere gesundheitsbezogene Ergebnisse

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der Kurzform des Gesundheitsfragebogens (SF-36) bewertet. In den Induktionsstudien UC-I und UC-II zeigten Patienten, die Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhielten, im Vergleich zu Placebo eine stärkere Verbesserung des Ausgangswertes auf der körperlichen (PCS) und mentalen (MCS) Summenskala sowie in allen 8 Kategorien des SF-36. In der Erhaltungsstudie UC-III blieb bei Patienten, die Tofacitinib 5 mg 2x täglich oder Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhielten, die Verbesserung des PCS- und MCS-Scores sowie der Scores in allen 8 Kategorien des SF-36 im Vergleich zu Placebo länger bestehen (laut den Untersuchungen in Woche 24 und in Woche 52). Der krankheitsspezifische Gesundheitszustand der Colitis ulcerosa-Patienten wurde anhand des Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaires (IBDQ) bewertet. In den Induktionsstudien UC-I und UC-II zeigten Patienten, die Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhielten, in Woche 8 im Vergleich zu Placebo eine stärkere Verbesserung des Ausgangswertes des Gesamtscores und der Scores aller 4 Unterkategorien des IBDQ. In der Erhaltungsstudie UC-III blieb bei Patienten, die Tofacitinib 5 mg 2x täglich oder Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhielten, die Verbesserung des Gesamtscores und der Scores aller 4 Unterkategorien des IBDQ im Vergleich zu Placebo länger bestehen (laut den Untersuchungen in Woche 24 und in Woche 52).

Offene Langzeitextensionsstudie (Studie UC-IV)

An der Studie UC-IV nahmen insgesamt 944 Patienten teil und erhielten entweder Tofacitinib 5 mg 2x täglich (Patienten in Remission zu Beginn der Studie UC-IV) oder Tofacitinib 10 mg 2x täglich (alle anderen Teilnehmer an Studie UC-IV).

Von den Teilnehmern an Studie UC-IV hatten 295 in einer der beiden Induktionsstudien (UC-I oder UC-II) Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhalten und kein klinisches Ansprechen gezeigt; sie erhielten in der Studie UC-IV weiterhin Tofacitinib 10 mg 2x täglich. Nach weiteren 8 Wochen, in denen sie mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich behandelt wurden (insgesamt also 16 Wochen), zeigten 154/293 (52.6%) Patienten ein klinisches Ansprechen, 42/293 (14.3%) Patienten erreichten eine Remission.

Darüber hinaus wurde bei 58 Patienten, die im Rahmen der Studien UC-I oder Study UC-II Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhielten und ein klinisches Ansprechen zeigten, die Dosis in der Studie UC-III auf Tofacitinib 5 mg 2x täglich verringert. Nachdem daraufhin ein Therapieversagen auftrat, wurde ihre Dosis in Studie UC-IV auf Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhöht. Nach einer zweimonatigen Behandlung mit Tofacitinib 10 mg 2x täglich im Rahmen der Studie UC-IV erreichten 20/58 (34.5%) Patienten eine Remission und 24/58 (41.4%) Patienten eine Schleimhautheilung. In Monat 12 der Studie UC-IV wurde unter diesen Patienten bei 25/48 (52.1%) eine Remission und bei 29/48 (60.4%) eine Schleimhautheilung festgestellt. Zudem nahmen 65 Patienten, die im Rahmen der Studie UC-III

Tofacitinib 5 mg 2x täglich oder Tofacitinib 10 mg 2x täglich erhielten und bei denen am Ende dieser Studie eine Remission festgestellt wurde, bis zum Stichtag für die Datenerfassung (8. Juli 2016) mindestens ein Jahr lang an der Studie UC-IV teil. In Monat 12 der Studie UC-IV waren 48/65 (73.8%) dieser Patienten weiterhin in Remission, während sie Tofacitinib 5 mg 2x täglich erhielten.

Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil von Tofacitinib ist von einer raschen Resorption (Maximalkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 0.5 bis 1 h erreicht), einer raschen Elimination (Halbwertszeit: ~3 h) und einem dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition gekennzeichnet. Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 24-48 h erreicht, die Akkumulation ist bei 2x täglicher Gabe vernachlässigbar.

Absorption

Die absolute 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 verabreicht.

Distribution

Das Verteilungsvolumen beträgt 87 l. Ungefähr 40% des zirkulierenden Tofacitinib ist an Proteine gebunden, in erster Linie an Albumin. Der Wirkstoff ist gleichmässig zwischen Erythrozyten und Plasma verteilt.

Metabolismus

Der Metabolismus von Tofacitinib läuft hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C19. In einer Studie mit radioaktiven Markern wurde >65% der im Blut vorhandenen Gesamtradioaktivität dem unveränderten Wirkstoff zugeschrieben. Die restlichen 35% wurden den 8 inaktiven Metaboliten zugeschrieben, die jeweils <8% zu der Gesamtradioaktivität beitragen.

Elimination

Tofacitinib bzw. dessen Metabolite wird zu etwa 70% über die Leber und zu 30% über die Niere ausgeschieden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion war die AUC verglichen mit gesunden Personen um 3% bzw. 65% höher. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion wurden nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion war die AUC verglichen mit gesunden Personen um 37%, 43% bzw. 123% höher. Bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium war der Beitrag der Dialyse zur Gesamtclearance von Tofacitinib relativ gering.

Pharmakokinetik bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis

Die Populations-PK-Analyse bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis zeigte, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Tofacitinib-Exposition in Abhängigkeit von Alter, Gewicht, Geschlecht und Rasse gab. Die Punktschätzungen der AUC- und $C_{\max}$ -Verhältnisse für die Kovariableneffekte lagen zwischen 98% und 112% bzw. zwischen 89% und 115%, mit Ausnahme der Baseline-Kreatinin-Clearance, bei der die AUC bei einem Patienten mit einem Wert von 50 ml/min um 24% höher war als bei dem Referenzpatienten (126 ml/min).

Die Variabilität (prozentualer Variationskoeffizient) der AUC von Tofacitinib zwischen den Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis wird auf etwa 28% geschätzt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Präklinische Daten

In nicht-klinischen Studien wurden Auswirkungen auf das Immunsystem und das blutbildende System beobachtet, die den pharmakologischen Eigenschaften (JAK Inhibition) von Tofacitinib zugeschrieben wurden. Bei klinisch relevanten Dosen wurden sekundäre Auswirkungen einer Immunsuppression wie etwa bakterielle und virale Infektionen und Lymphome festgestellt. Sonstige Befunde bei Gabe von deutlich höheren als beim Menschen angewendeten Dosen waren Auswirkungen auf das hepatische und gastrointestinale System.

Tofacitinib ist ausgehend von einer Reihe von Tests auf Genmutationen und Chromosomenaberrationen *in vitro* und *in vivo* nicht mutagen oder genotoxisch.

Das karzinogene Potenzial von Tofacitinib wurde in einer 6-monatigen Studie zur Karzinogenität bei transgenen rasH2-Mäusen und in einer 2-jährigen Studie zur Karzinogenität bei Ratten untersucht.

Bei Mäusen war Tofacitinib bis zu einer hohen Dosis von 200 mg/kg/d (entsprechend dem ~19-fachen der systemischen Exposition nach Gabe von 10 mg 2x täglich beim Menschen, ungebundene Substanz) nicht karzinogen. Bei Ratten traten gutartige Tumoren der Leydigischen Zellen auf die, basierend auf ihrem Entstehungsmechanismus, jedoch nicht mit einem Risiko für Tumoren der Leydigischen Zellen beim Menschen in Verbindung gebracht werden. Bei weiblichen Ratten entwickelten sich bei Dosen ≥ 30 mg/kg/d (AUC der ungebundenen Substanz war ~41x höher als die AUC beim Menschen nach Gabe von 10 mg 2x täglich) maligne Hibernome (Tumoren im braunen Fettgewebe). Der exakte Entstehungsmechanismus ist unklar, jedoch werden eine Beteiligung der primärpharmakologischen Wirkung von Tofacitinib und eine Stimulation des sympathischen Nervensystems nicht ausgeschlossen. Bei den in Ratten beobachteten benignen Angiomen (~5.3-

Faches der systemischen Exposition nach Gabe von 10 mg 2x täglich beim Menschen) handelt es sich primär um Lymphangiome, mit unbekanntem Entstehungsmechanismus. Es gibt allerdings keinen Hinweis auf das Auftreten von Hämangiosarkomen.

Gutartige Thymome traten nur bei solchen weiblichen Ratten auf, deren Dosis von 100 auf 75 mg/kg/d (AUC der ungebundenen Substanz war ~94x höher als die AUC beim Menschen nach Gabe von 10 mg 2x täglich) reduziert wurde. Diese Thymome werden als Sekundäreffekte einer anhaltenden Immunsuppression betrachtet. Selbiges trifft auf die bei Affen beobachteten Lymphome zu. Bei 3 von 8 adulten und 0 von 14 juvenilen Affen, die eine Tofacitinib-Dosis von 5 mg/kg 2x täglich erhielten, wurden Lymphome festgestellt. Der no-observed-adverse-effect level (NOAEL) für die Lymphome war 1 mg/kg 2x täglich (entsprechend dem ~0.55-Fachen der systemischen Exposition bei einer Dosis von 10 mg 2x täglich beim Menschen, basierend auf der AUC der nicht-plasmaproteingebundenen Substanz). Ein Risiko bezüglich des Auftretens von Lymphomen bei mit 5 mg 2x täglich behandelten Patienten kann daher nicht ausgeschlossen werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Das Auftreten von follikulärer lymphozytärer Hyperplasie in dieser Spezies wird nicht mit plasmazytärer Hyperplasie, die beim Menschen eine Vorstufe für die Entwicklung von Lymphomen darstellen kann, in Verbindung gebracht, sondern als reaktive Hyperplasie angesehen.

Tofacitinib erwies sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen und hatte bei weiblichen Ratten Auswirkungen auf die Fertilität, auf die Geburt der Jungen und die peri-/postnatale Entwicklung. Embryotoxizität trat im Kaninchen bei Dosierungen auf, die niedriger als die maternale Toxizität hervorrufenden lagen. Die Sicherheitsabstände waren 1.5x basierend auf der systemischen Exposition am NOAEL (AUC der gesamten Substanz) verglichen mit dem AUC bei mit 10 mg 2x täglich behandelten Patienten. Tofacitinib hatte bei männlichen Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität oder auf die Motilität oder Konzentration der Spermien.

In Studien, die an jungen Ratten und Affen durchgeführt wurden, waren die Tofacitinib-bedingten Auswirkungen auf das Immunsystem ähnlich wie bei erwachsenen Tieren. Diese Auswirkungen waren reversibel und stimmten mit denjenigen überein, die auch bei erwachsenen Tieren bei ähnlichen Expositionen beobachtet wurden. In Studien mit juvenilen Tieren wurden keine auf Tofacitinib bezogenen Befunde erhoben, die auf eine höhere Sensitivität pädiatrischer Populationen im Vergleich zu Erwachsenen hinweisen. Es gab keine Tofacitinib-bezogenen Auswirkungen auf das Fortpflanzungssystem oder die Knochenentwicklung bei männlichen oder weiblichen Tieren. Hinweise auf Phototoxizität wurden für Tofacitinib nicht gefunden.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

69213 (Swissmedic).

Packungen

Filmtabletten zu 5 mg und 10 mg: 56 [B].

Zulassungsinhaberin

Devatis AG, 6330 Cham.

Stand der Information

September 2025.