



XELJANZ® 5 mg Filmtabletten

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 59,44 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Fachärzten, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis verfügen, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 5 mg.

Dosisanpassung

Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Methotrexat nicht erforderlich.

Unterbrechen und Absetzen der Behandlung

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

Bei dosisbezogenen anomalen Laborbefunden wie Lymphopenie, Neutropenie und Anämie kann eine Dosisunterbrechung erforderlich sein. Entsprechend den Angaben in den nachfolgenden Tabellen 1, 2 und 3 richten sich die Empfehlungen für eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Be-

Tabelle 1: Niedrige absolute Lymphozytenzahl

Niedrige absolute Lymphozytenzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count, ALC</i>) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm ³)	Empfehlung
ALC größer oder gleich 750	Dosis sollte beibehalten werden.
ALC 500–750	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die ALC größer als 750 ist. Bei einer ALC über 750 kann die Behandlung mit zweimal täglich 5 mg wieder aufgenommen werden.
ALC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Tabelle 2: Niedrige absolute Neutrophilenzahl

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count, ANC</i>) (siehe Abschnitt 4.4)	
Laborwert (Zellen/mm ³)	Empfehlung
ANC über 1.000	Dosis sollte beibehalten werden.
ANC 500–1.000	Bei einer anhaltenden Abnahme (2 Werte in Folge in diesem Bereich bei Routineuntersuchungen) sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die ANC größer als 1.000 ist. Bei einer ANC über 1.000 kann die Behandlung mit zweimal täglich 5 mg wieder aufgenommen werden.
ANC unter 500	Wenn der Laborwert bei einem innerhalb von 7 Tagen durchgeführten erneuten Test bestätigt wird, sollte die Behandlung beendet werden.

Tabelle 3: Niedriger Hämoglobinwert

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

handlung nach dem Schweregrad der Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 750 Zellen/mm³ sollte keine Behandlung eingeleitet werden.

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die XELJANZ-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die reduzierte Dosis von einmal

täglich 5 mg auch nach der Hämodialyse beibehalten werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Dosis sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf einmal täglich 5 mg reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). XELJANZ darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

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

Ältere Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken haben, können XELJANZ 5 mg Tabletten zerkleinert mit Wasser einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XELJANZ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten



2 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt im Anwendungsgebiet juvenile idiopathische Arthritis keinen relevanten Nutzen von XELJANZ bei Kindern unter 2 Jahren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
Die XELJANZ-Dosis sollte bei Patienten, die starke Inhibitoren von Cytochrom (CYP) P450 3A4 (z. B. Ketoconazol) erhalten, auf einmal täglich 5 mg reduziert werden. Ebenfalls sollte die XELJANZ-Dosis auf einmal täglich 5 mg reduziert werden bei Patienten, die gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

XELJANZ kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit anderen RA-Therapien

Die Anwendung von XELJANZ bei RA-Patienten in Kombination mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) wie Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten, Interleukin(IL)-1R-Antagonisten, IL-6R-Antagonisten, monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern, selektiven Co-Stimulations-Modulatoren und starken Immunsuppressiva wie Azathioprin, Ciclosporin und Tacrolimus wurde nicht untersucht und ist aufgrund der Möglichkeit einer verstärkten Immunsuppression und eines erhöhten Infektionsrisikos zu vermeiden.

Bei der Kombination von XELJANZ mit MTX treten Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie mit XELJANZ.

Schwere Infektionen

Schwere und bisweilen tödliche Infektionen aufgrund bakterieller, mykobakterieller, invasiv-fungaler, viraler oder anderer opportunistischer Krankheitserreger wurden bei RA-Patienten berichtet, die XELJANZ erhielten. Das Risiko für opportunistische Infektionen ist in asiatischen Regionen höher (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

- mit wiederkehrenden Infektionen,

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

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

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

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

Tuberkulose

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

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

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

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

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

Virusreaktivierung

In klinischen Studien mit XELJANZ sind eine Virusreaktivierung und Fälle einer Reaktivierung von Herpesviren (z. B. Herpes Zoster) aufgetreten. Bei Patienten, die mit XELJANZ behandelt wurden, scheint das Auftreten von Herpes Zoster bei Patienten japanischer oder koreanischer Herkunft sowie bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor mit 2 oder mehr biologischen DMARDs behandelt wurden, erhöht zu sein. Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) unter 1.000 Zellen/mm³ haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Herpes Zoster (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

Nicht-melanozytäres Hautkrebs

Bei Patienten, die mit XELJANZ behandelt wurden, wurde über Fälle von nicht-melanozytärem Hautkrebs berichtet. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung

Ebenfalls ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, da sie für Infektionen anfälliger sein können. In klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einige davon mit tödlichem Ausgang) bei mit XELJANZ behandelten Patienten berichtet, obwohl die Rolle der Januskina-



XELJANZ® 5 mg Filmtabletten

se(JAK)-Inhibition bei diesen Ereignissen nicht bekannt ist. Asiatische RA-Patienten unterliegen bekanntermaßen einem höheren Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, weshalb bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten ist.

Magen-Darm-Perforationen

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

Kardiovaskuläres Risiko

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

Leberenzyme

Die Behandlung mit XELJANZ ging bei einigen Patienten mit einer erhöhten Rate von Leberwerterhöhungen einher (siehe Abschnitt 4.8 Leberenzymtests). Bei der Einleitung einer XELJANZ-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 XELJANZ solange unterbrochen werden, bis diese Diagnose ausgeschlossen worden ist.

Laborparameter

Lymphozyten

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

Neutrophile

Die Behandlung mit XELJANZ stand im Vergleich zu Placebo im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Neutropenie (weniger als 2.000 Zellen/mm³). Bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.000 Zellen/mm³ sollte keine Be-

handlung mit XELJANZ eingeleitet werden. Die ANC sollte bei Therapiebeginn, nach 4- bis 8-wöchiger Behandlung und danach alle 3 Monate kontrolliert werden. Empfehlungen zu Therapieänderungen aufgrund der ANC siehe Abschnitt 4.2.

Hämoglobin

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

Überwachung der Lipidwerte

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

Impfungen

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

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

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen im Allgemeinen erhöht, ebenso der Schweregrad. Bei der Behandlung von älteren Patienten ist Vorsicht geboten, siehe Abschnitt 4.8.

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik von XELJANZ durch andere Arzneimittel

Da Tofacitinib durch CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wahrscheinlich. Die XELJANZ-Exposition ist erhöht, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) angewendet werden oder wenn die gleichzeitige Anwendung mindestens eines Arzneimittels zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 (z. B. Fluconazol) führt (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

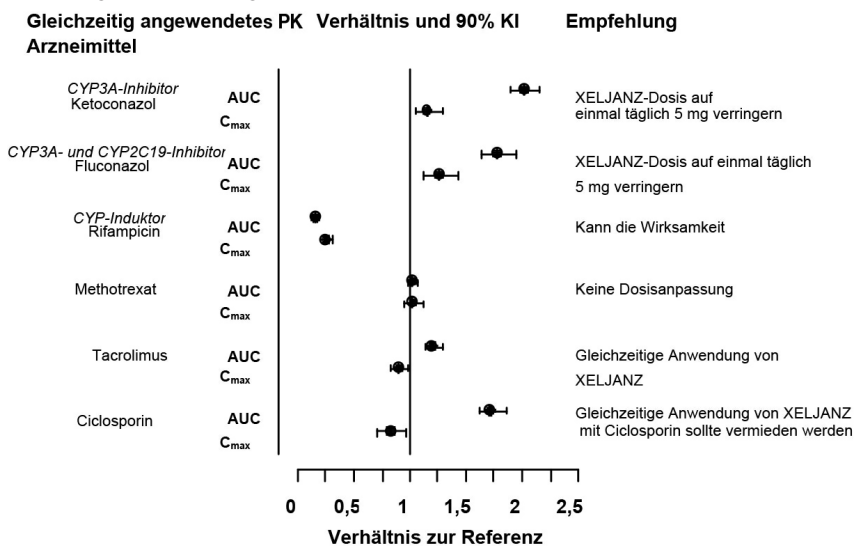
Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch XELJANZ

In-vitro-Studien zeigen für Tofacitinib bei Konzentrationen, die den gesamten bzw. freien *Steady-State*-C_{max}-Wert einer Dosis von zweimal täglich 5 mg bei RA-Patienten um das 160- bzw. 268-Fache übersteigen, keine signifikante Hemmung oder Induktion der Aktivität der wichtigsten arzneimittelmetabolisierenden CYPs beim Menschen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4). Diese *in-vitro*-Ergebnisse wurden in einer Arznei-

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten



Abbildung 1. Auswirkung anderer Arzneimittel auf die PK von XELJANZ



Hinweis: Die Referenzgruppe steht für die Anwendung von XELJANZ allein

mittel-Interaktionsstudie am Menschen bestätigt, in der bei gleichzeitiger Anwendung von XELJANZ keine Veränderung der Pharmakokinetik von Midazolam (einem hochsensiblen CYP3A4-Substrat) festgestellt wurde.

In-vitro-Studien zeigen für Tofacitinib bei Konzentrationen, die den gesamten bzw. freien *Steady-State*-C_{max}-Wert einer Dosis von zweimal täglich 5 mg bei RA-Patienten um das 535- bzw. 893-Fache übersteigen, keine signifikante Hemmung der Aktivität der wichtigsten arzneimittelmetabolisierenden Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGTs [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7]).

In-vitro-Daten zeigen, dass XELJANZ in therapeutischen Konzentrationen ebenfalls nur ein geringes Potenzial zur Hemmung von Transportproteinen besitzt, wie z. B. *Multidrug-Resistance*-Protein 1 (MDR1)-Transporter, organische Anionen-Transportpoly-peptide (OATP1B1/1B3), organische Anionen (OAT1/3)-, organische Kationen (OCT2)- oder *Multidrug-Resistance-Related*-Protein (MRP2)-Transporter.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von XELJANZ bei gesunden Probanden hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, was darauf schließen lässt, dass XELJANZ mit dem OCT2 nicht interferiert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Daten zur Sicherheit stammen aus 6 doppelblinden, kontrollierten Multicenter-Studien mit unterschiedlichen Studiendauern zwischen 6 und 24 Monaten (Studien I–VI, siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt 6.194 Patienten (Phasen 1, 2, 3 und Langzeit-Erweiterungsstudien) wurden mit einer bestimmten XELJANZ-Dosis für die Dauer von im Mittel 3,13 Jahren behandelt. Die aufsummierte gesamte Arzneimittelexposition betrug 19.405,8 Patientenjahre, basierend auf bis zu 8 Jahren kontinuierlicher XELJANZ-Exposition.

Alle Patienten in diesen Studien litten an mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis. Die XELJANZ-Studienpopulation hatte ein mittleres Alter von 52,1 Jahren und 83,2% waren Frauen.

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

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

Die in kontrollierten klinischen Studien während der ersten 3 Monate am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Diarrhö, Übelkeit und Hypertonie (siehe Tabelle 4, Nebenwirkungen basierend auf alle Studiendauern).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Auflistung der Nebenwirkungen nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien, die wie folgt festgelegt sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allgemeine Infektionen

In den kontrollierten klinischen Phase 3-Studien mit zweimal täglich 5 mg (insgesamt 616 Patienten) und zweimal täglich 10 mg (insgesamt 642 Patienten) betrug die Infektionsraten über 0–3 Monate in den



XELJANZ® 5 mg Filmtabletten

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Pneumonie Influenza Herpes Zoster Harnwegsinfekt Sinusitis Bronchitis Pharyngitis	Sepsis Tuberkulose Pneumokokken-Pneumonie Bakterielle Pneumonie Divertikulitis Pyelonephritis Cellulitis Bakterielle Arthritis Herpes simplex Virale Gastroenteritis Virusinfektion	Tuberkulose des Zentralnervensystems Kryptokokken-Meningitis Urosepsis Disseminierte Tuberkulose Nekrotisierende Faszitis Bakteriämie Staphylokokken-Bakteriämie <i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie Enzephalitis Atypische mykobakterielle Infektion <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex-Infektion Zytomegalovirus-Infektion
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Nicht-melanozytärer Hautkrebs	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie Anämie	Lymphopenie Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dyslipidämie Hyperlipidämie	Dehydrierung	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Parästhesie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Husten	Verstopfte Nebenhöhlen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen Erbrechen Diarrhö Übelkeit Gastritis Dyspepsie		
Leber- und Gallenerkrankungen			Lebersteatose	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Erythem Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Skelettmuskelschmerzen Arthralgie	Gelenkschwellung Tendinitis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie Peripheres Ödem Fatigue		
Untersuchungen		Erhöhte Leberenzymwerte Erhöhter Blutcholesterinspiegel Gewichtszunahme Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	Erhöhung der Transaminasen Anomaler Leberfunktionstest Erhöhter Gamma-Glutamyltransferasewert Erhöhter Blut-Kreatininspiegel Erhöhter Lipoprotein-Cholesterinwert niedriger Dichte	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Bänderdehnung Muskelzerrung	

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

tienten) im Vergleich zu 18,4% (103 Patienten) in der Behandlungsgruppe DMARD plus Placebo (insgesamt 559 Patienten).

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

Die Gesamthäufigkeit von Infektionen unter XELJANZ in der Langzeit-Sicherheits-Population über alle Expositionen (insgesamt 4.867 Patienten) betrug 46,1 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (43,8

bzw. 47,2 Patienten mit Ereignissen für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg). Für Patienten unter Monotherapie (insgesamt 1.750) betrug die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 48,9 bzw. 41,9 Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Für Patienten unter DMARD-Begleittherapie (insgesamt 3.117) betrug die Häufigkeiten für die Dosierungen zweimal täglich 5 mg bzw. 10 mg 41,0 bzw. 50,3 Patienteneignisse pro 100 Patientenjahre.

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten



Schwere Infektionen

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

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

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

Schwere Infektionen bei älteren Patienten

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

Virusreaktivierung

In klinischen Studien mit XELJANZ war die Inzidenz von Herpes Zoster bei japanischen und koreanischen Patienten offenbar höher als in anderen Bevölkerungsgruppen. Ebenso verhält es sich bei Patienten mit langjähriger RA, die zuvor 2 oder mehr biologische DMARDs erhalten hatten. Bei Patienten mit einer ALC unter 1.000 Zellen/mm³ ist das Risiko für Herpes Zoster erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

Lymphozyten

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

In der Langzeit-Sicherheits-Population kam es, bezogen auf die Dosierungen von zweimal täglich 5 mg und zweimal täglich

10 mg zusammengenommen, bei 1,3% der Patienten zu bestätigten Abnahmen der ALC unter 500 Zellen/mm³ und bei 8,4% der Patienten zu Abnahmen der ALC auf einen Wert zwischen 500 und 750 Zellen/mm³.

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

Neutrophile

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

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

Leberenzymtests

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

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

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

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

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

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

Lipide

Erhöhungen der Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) wurden in den kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis erstmals einen Monat nach Beginn der XELJANZ-Therapie untersucht. Die zu diesem Zeitpunkt beobachteten Erhöhungen blieben danach stabil. Änderungen der Lipidparameter von den Ausgangswerten bis zum jeweiligen Studienende (6–24 Monate) der kontrollierten, klinischen RA-Studien werden nachfolgend zusammengefasst:

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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



XELJANZ® 5 mg Filmtabletten

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

Deutschland

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

Österreich

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva; ATC-Code: L04AA29

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

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

Impfstoff-Studien

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von XELJANZ wurden in 6 randomisierten, doppelblind-kontrollierten Multicenter-Studien bei über 18 Jahre alten Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, diagnostiziert nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), untersucht. Tabelle 5 enthält Informationen über das jeweilige Studiendesign und die Populationsmerkmale.

Klinisches Ansprechen

ACR-Ansprechräte

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

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

DAS28-4(ESR)-Ansprechräte

Die Patienten der Phase 3-Studien hatten vor Behandlungsbeginn einen mittleren Krankheits-Aktivitäts-Score (DAS28-4[ESR]) von 6,1–6,7. Nach 3 Monaten wurden signifikante Verringerungen des DAS28-4(ESR) gegenüber dem Ausgangswert (mittlere

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten


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

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

a. ≤ 3 wöchentliche Dosen (MTX-naiv)

b. Malariamittel waren zulässig.

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

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

Verbesserung) von 1,8–2,0 bzw. 1,9–2,2 bei den mit zweimal täglich 5 mg und 10 mg behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (0,7–1,1) festgestellt. Der Anteil der Patienten mit einem einer klinischen Remission entsprechenden DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) in den Studien ORAL Step, ORAL Sync und ORAL Standard wird in Tabelle 7 dargestellt.

Röntgenologisches Ansprechen

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

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

In der Gruppe Placebo plus MTX wurde bei 78 % der Patienten nach 6 Monaten keine röntgenologische Progression verzeichnet (Änderung des mTSS weniger oder gleich 0,5). Bei den mit zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib (plus MTX) behandelten

Patienten war dieser Anteil mit 89 % bzw. 87 % signifikant höher als in der Placebo plus MTX-Gruppe.

In der Studie ORAL Start führt die Tofacitinib-Monotherapie nach 6 und 12 Monaten zu einer signifikant stärkeren Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden als bei MTX (siehe Tabelle 8), wobei diese Hemmung bis Monat 24 beibehalten wurde. Die Analysen der Erosions- und JSN-Scores stimmten mit den Gesamtergebnissen überein.

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

Ansprechen der körperlichen Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogene Ergebnisse

XELJANZ allein oder in Kombination mit MTX führte zu Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, die mit dem HAQ-DI beurteilt wurde. Im Vergleich zu Placebo hatte sich bei Patienten, die zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib erhielten, die körperliche Funktionsfähigkeit in Monat 3 (Studien ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard und ORAL Step) und Monat 6 (Studien ORAL Sync und ORAL Standard) relativ zum Ausgangswert signifikant stärker verbessert. In den Studien ORAL Solo und ORAL Sync waren bei Patienten, die zweimal täglich 5 oder 10 mg Tofacitinib erhielten, bereits in Woche 2 signifikant größere Verbesserungen der körperlichen

Funktionsfähigkeit gegenüber Placebo festzustellen. Die HAQ-DI-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in den Studien ORAL Standard, ORAL Step und ORAL Sync sind in Tabelle 9 dargestellt.

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

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

Die Verbesserung der Schlafqualität wurde anhand der Sleep Problems Index I und II-



XELJANZ® 5 mg Filmtabletten

Tabelle 6: Anteil (%) der Patienten mit ACR-Ansprechen

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

Fortsetzung auf Seite 10

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für XELJANZ eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei juveniler idiopathischer Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption und Verteilung

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

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

Metabolismus und Elimination

Tofacitinib wird zu etwa 70 % über hepatische Metabolisierung und zu 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der Metabolismus von Tofacitinib erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 6

ORAL Step: Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitor				
Endpunkt	Zeitpunkt	Placebo + MTX n = 132	2 x täglich 5 mg Tofacitinib + MTX n = 133	2 x täglich 10 mg Tofacitinib + MTX n = 134
ACR20	Monat 3	24	41*	48***
	Monat 6	N. z.	51	54
ACR50	Monat 3	8	26***	28***
	Monat 6	N. z.	37	30
ACR70	Monat 3	2	14***	10*
	Monat 6	N. z.	16	16
ORAL Start: MTX-naive Patienten				
Endpunkt	Zeitpunkt	MTX n = 184	2 x täglich 5 mg Tofacitinib- Monotherapie n = 370	2 x täglich 10 mg Tofacitinib- Monotherapie n = 394
ACR20	Monat 3	52	69***	77***
	Monat 6	51	71***	75***
	Monat 12	51	67**	71***
	Monat 24	42	63***	64***
ACR50	Monat 3	20	40***	49***
	Monat 6	27	46***	56***
	Monat 12	33	49**	55***
	Monat 24	28	48***	49***
ACR70	Monat 3	5	20***	26***
	Monat 6	12	25***	37***
	Monat 12	15	28**	38***
	Monat 24	15	34***	37***

*p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo (im Vergleich zu MTX bei ORAL Start), n = Anzahl der untersuchten Probanden, ACR20/50/70 = Verbesserung der Ansprech-kriterien des American College of Rheumatology um ≥ 20, 50, 70 %, N. z. = nicht zutreffend.

Tabelle 7: Anteil (%) der Patienten mit einer Remission nach 3 und 6 Monaten von DAS28-4(ESR) < 2,6

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

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

Beteiligung von CYP2C19. In einer Studie am Menschen mit radioaktiven Markern wurde über 65 % der im Blut vorhandenen Gesamtradioaktivität dem unveränderten Wirkstoff zugeschrieben. Die restlichen 35 % wurden 8 Metaboliten zugeschrieben, die jeweils mit weniger als 8 % zur Gesamtradioaktivität beitragen. Alle Metaboliten wurden in Tierarten beobachtet und haben in

Bezug auf die JAK1/3-Inhibition schätzungsweise weniger als 10 % der Wirksamkeit von Tofacitinib. In menschlichen Proben wurden keine Anzeichen einer Stereokonversion festgestellt. Die pharmakologische Aktivität von Tofacitinib wird dem Muttermolekül zugeschrieben. *In vitro* ist Tofacitinib ein Substrat für MDR1, jedoch nicht für *Breast Cancer Resistance*-Protein

(BCRP), OATP1B1/1B3 oder OCT1/2, und ist bei klinisch bedeutsamen Konzentrationen kein Inhibitor von MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 oder MRP.

Pharmakokinetik bei RA-Patienten

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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



XELJANZ® 5 mg Filmtabletten

Tabelle 8: Röntgenologische Änderungen nach 6 und 12 Monaten

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

^a SA = Standardabweichung

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In nichtklinischen Studien wurden Auswirkungen auf das Immunsystem und das blutbildende System beobachtet, die den pharmakologischen Eigenschaften (JAK-Hemmung) von Tofacitinib zugeschrieben wurden. Bei klinisch relevanten Dosen wurden sekundäre Auswirkungen einer Immunsuppression wie etwa bakterielle und virale Infektionen und Lymphome festgestellt. Lymphome wurden bei 3 von 8 adulten Affen beim Sechsfachen des klinischen Tofacitinib-Expositionsspiegels (AUC des ungebundenen Wirkstoffs beim Menschen bei einer Dosis von zweimal täglich 5 mg) beobachtet und bei 0 von 14 juvenilen Affen beim Fünffachen des klinischen Expositionsspiegels. Die Exposition von Affen, bei der keine schädigende Wirkung in Bezug auf Lymphome beobachtet wurde (*no observed adverse effect level*, NOAEL), ent-

sprach ungefähr dem klinischen Expositionsspiegel. Sonstige Befunde bei Dosen, die die humane Exposition überstiegen, schlossen Auswirkungen auf das hepatische und gastrointestinale System ein.

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

Das karzinogene Potenzial von Tofacitinib wurde in einer 6-monatigen Studie zur Karzinogenität an transgenen *rasH2*-Mäusen und in einer 2-jährigen Studie zur Karzinogenität an Ratten untersucht. Bei Mäusen war Tofacitinib bei Expositionen bis zum 38-Fachen des klinischen Expositionsspiegels nicht karzinogen. Bei Ratten traten gutartige Tumoren der Leydigischen Zellen auf: Benigne Tumoren der Leydig-Zellen bei der Ratte sind nicht mit einem Risiko für

Tumoren der Leydigischen Zellen beim Menschen verbunden. Bei weiblichen Ratten entwickelten sich bei Expositionen größer oder gleich dem 83-Fachen des klinischen Expositionsspiegels maligne Hibernome (Tumoren des braunen Fettgewebes). Gutartige Thymome traten bei weiblichen Ratten beim 187-Fachen des klinischen Expositionsspiegels auf.

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

Tabelle 9: Änderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Ausgangswert für HAQ-DI nach 3 Monaten

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Filmüberzug:
Hypromellose 6cP (E 464)
Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol 3350
Triacetin (E 1518)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Blisterstreifen aus Aluminiumfolie/PVC/Aluminiumfolie mit 14 Tabletten. Jede Blisterpackung enthält 56 oder 182 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

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

VERKAUFSGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

56 Filmtabletten N 2
182 Filmtabletten N 3

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

56 Filmtabletten

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt