Stoff: Tofacitinib

Allgemeine Informationen

Kurzinfo:	Tofacitinib inhibiert selektiv und reversibel Januskinase (JAK)1, JAK2 und JAK3, sodass diese nicht mehr in der Lage sind, weitere durch Zytokine verursachte Aktivierungsvorgänge wie Phosphorylierung von STAT (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) durchzuführen. Dadurch wird die Transkription spezifischer Zielgene behindert, die unter anderem eine wichtige Rolle bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen spielen.
Therapierichtung:	Allopathika
Abgabebestimmung:	verschreibungspflichtig
Molmasse:	312,37
Kategorie GrundVO:	kein Grundstoff
Angabe BtMG:	kein Betäubungsmittel
ASK-Nummer:	34247
ATC-Code:	L04AA29

Weitere Stoffinformationen anzeigen

Systemische/lokale Anwendung

Systemische Anwendung

Mund zur Aufnahme

Lokale Anwendung

keine Angabe

Pharmakologie/Toxikologie

Pharmakologische Eigenschaften/Wirkmechanismen

Stoffgruppenspezifische Pharmakologie

Kinasen, auch Phosphotransferasen genannt, sind eine umfangreiche Gruppe von Enzymen, die durch Übertragung von Phosphatgruppen wirken. Die Phosphorylierung der Kinase-Substrate ist ein wesentlicher Bestandteil der Signalübertragung zwischen Zellen und innerhalb von Zellen. Störungen dieser Signal-Transduktionswege, wie etwa eine unkontrollierte Aktivierung von Kinasen, kann zu unkontrolliertem Zellwachstum und damit zu Krebs führen. Kinasen sind nicht nur an der Entstehung, sondern auch an der Angiogenese und Metastasierung von Tumoren beteiligt. Es konnte eine Reihe von Tumor-spezifischen Signaltransduktions-Kaskaden identifiziert werden, an denen Kinasen maßgeblich beteiligt sind. Die Hemmung von Kinasen stellt einen wichtigen Ansatz in der Therapie von Krebserkrankungen dar.
Kinase-Inhibitoren sind Arzneistoffe, welche an Kinasen binden und diese in ihrer Funktion hemmen. Da die Moleküle meist gegen Magensäure stabil sind, können sie peroral gegeben werden. Typische Vertreter der inzwischen sehr umfangreichen Arzneistoffgruppe sind Erlotinib (nicht-kleinzelliges, EGFR-positives Lungenkarzinom, metastasiertes Pankreaskarzinom), Gefitinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) oder Imatinib (chronisch myeloische Leukämie).
Ein wesentlicher Fortschritt ist die gezielte Entwicklung von Multikinase-Hemmern. Diese haben neben der wachstumshemmenden, antiproliferativen Wirkung eine antiangiogene Wirkung, da sie auch Kinasen von Tumorgefäßen hemmen. Zu dieser Gruppe gehören Sorafenib (Leber- und Nierenzell-Karzinom, differenziertes Schilddrüsenkarzinom), Sunitinib (gastrointestinale Stromatumoren, metastasierte Nierenzellkarzinome, pankreatische neuroendokrine Tumoren), Pazopanib (fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, ausgewählte Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms), Regorafenib (metastasiertes kolorektales Karzinom, gastrointestinale Stromatumoren) und Cabozantinib (medulläres Schilddrüsenkarzinom). Sorafenib, Regorafenib, Cabozantinib, Sunitinib und Pazopanib hemmen auch den VEGF-Signalweg, während Tivozanib ein selektiver Inhibitor der drei vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGFR) ist.
Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), sind eine Familie von insgesamt sechs Mediatoren (A bis F). Durch Stimulation der zugehörigen Rezeptor-Tyrosinkinasen induzieren sie die Angiogenese, verstärken Gefäßpermeabilität sowie Zellmigration und hemmen die Immunantwort durch Makrophagen und Monozyten. VEGFR sind in allen vaskulären Geweben präsent und werden in Phasen einer notwendigen Angioneogenese zum Beispiel im Rahmen der Wundheilung hochreguliert. Allerdings exprimieren auch einige maligne Tumoren verstärkt vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren, die dann eine wichtige Rolle bei der Pathogenese, dem Fortschreiten und der Metastasierung der Tumore spielen.
Acalabrutinib zählt zu den selektiven Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren. BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. Acalabrutinib wird bei Erwachsenen mit chronisch lymphatischer Leukämie eingesetzt. Bei bereits Vorbehandelten wird die Substanz als Monotherapie eingesetzt. Bei Therapie-naiven Patienten ist auch eine Kombinationsbehandlung mit

Inhalte

Allgemeine Informationen

> Systemische/lokale Anwendung

> Pharmakologie/Toxikologie

> Pharmakokinetik

> Klinische Angaben

> Sonstige Angaben

Querverweise

dem CD20-Antikörper Obinutuzumab möglich.

Zu den Typ-1-Kinase-Inhibitoren gehört Avapritinib, das zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren oder zur Behandlung von systemischer Mastozytose indiziert ist. Die Substanz ist für Patienten geeignet, die eine Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-α(PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen.

Entrectinib ist ein Inhibitor der Tropomyosin-Rezeptorkinasen TRKA, -B und -C, der Tyrosin-Proteinkinase ROS1 und der anaplastischen Lymphomkinase (ALK). Entrectinib ist für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren und neurotropher Tyrosin-Rezeptorkinase (NTRK)-Genfusion sowie für Erwachsene mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.

Zu Inhibitoren der Januskinasen zählen unter anderem Baricitinib (Rheumatoide Arthritis), Tofacitinib (Rheumatoide Arthritis) und Ruxolitinib (Myelofibrose). Mit den Wirkstoffen Upadacitinib und Filgotinib wurden zusätzlich zwei neue Januskinase-Inhibitoren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

Zu den Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen CDK 4 und CDK 6 gehören Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib, welche für die Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen (HER 2), lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses zugelassen sind. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Tucatinib bewirkt eine selektive, reversible Hemmung von HER2, was bei Patienten mit HER2-überexprimierendem Mammakarzinom die Phosphorylierung intrazellulärer Signalmoleküle und damit die Tumorzellproliferation inhibiert. Ribociclib und Palbociclib werden in Kombination mit einem Aromatasehemmer angewendet, Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib haben eine antitumorale und antiproliferative Wirkung.

Selumetinib inhibiert die Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinase 1 und 2 (MEK1/2) und blockiert die MEK-Aktivität und den RAF-MEK-ERK-Signalweg und wird bei Patienten mit plexiformen Neurofibromen eingesetzt.

Substanzspezifische Pharmakologie

Tofacitinib ist ein potenter, selektiver Inhibitor der Januskinase (JAK)1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße von TyK2. Die Januskinasen sind nach dem doppelköpfigen römischen Gott Janus benannt, da sie zwei ähnliche Protein-Domänen besitzen, von denen aber nur eine funktional ist. Ursprünglich wurden sie auch als "Just another kinase" bezeichnet. Januskinasen (JAK) sind zytoplasmatische Tyrosinkinasen, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind. Nach dem Andocken eines Zytokins an den entsprechenden Zytokin-Rezeptor phosphorylieren und aktivieren die Januskinasen sogenannte STAT-Proteine (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription, STAT), die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren. Es kommt zu einer Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges. Die phosphorylierten STAT-Proteine bewegen sich zum Zellkern, wo sie als Transkriptionsfaktoren die Replikation spezifischer Zielgene stimulieren. Auf diese Weise vermitteln Zytokine ihre Wirkungen.

Tofacitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von JAK1, JAK2 und JAK3 und führt dadurch zu einer reduzierten Phosphorylierung und Aktivierung von STAT-Proteinen. 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. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis wird durch Tofacitinib die Proliferation von Entzündungszellen gehemmt und so eine relevante Besserung der Symptome erreicht.

In Enzym-Assays hemmt Tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3 sowie in geringerem Maße TyK2 (non-receptor tyrosine-protein kinase 2), einem Enzym, das ebenfalls zur Familie der Januskinasen gehört. Die Relevanz dieser Wirkkomponente für die Gesamtwirkung von Tofacitinib ist allerdings bislang ungeklärt. Tofacitinib zeichnet sich durch eine hohe Selektivität gegenüber anderen Kinasen des menschlichen Genoms aus. In menschlichen Zellen hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokin-Rezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren, mit funktioneller Selektivität gegenüber Zytokin-Rezeptoren, deren Signalübertragung über JAK2-Dimere erfolgt.

Bei Rheumatoide Arthritis-Patienten war eine bis zu 6-monatige Tofacitinib-Behandlung mit dosisabhängigen Verringerungen der natürlichen Killerzellen (CD16/56+) verbunden, wobei maximale Verringerungen schätzungsweise etwa 8-10 Wochen nach Therapiebeginn auftraten. Nach Beendigung der Behandlung hatten sich diese Veränderungen innerhalb von 2-6 Wochen im Allgemeinen wieder normalisiert. Die Behandlung mit Tofacitinib ging mit einem dosisabhängigen Anstieg der B-Lymphozyten einher. Die Veränderungen der Anzahl zirkulierender T-Lymphozyten und ihrer Untergruppen (CD3+, CD4+ und CD8+) waren gering und uneinheitlich. Nach Beginn der Behandlung mit Tofacitinib wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ein rascher Abfall des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum festgestellt, der während der weiteren Behandlung bestehen blieb. Die 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.

Antimikrobielles Spektrum

keine Angabe

Toxikologie (tiertoxische Daten)

Substanzspezifische tiertoxikologische Angaben

Chronische Toxizität

- 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 2-mal 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), entsprach ungefähr dem klinischen Expositionsspiegel.
- Ein Risiko bezüglich des Auftretens von Lymphomen bei mit 5 mg 2-mal täglich behandelten Patienten kann daher nicht ausgeschlossen werden. 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.
- Sonstige Befunde bei Dosen, die die humane Exposition überstiegen, schlossen Auswirkungen auf das hepatische und gastrointestinale System ein.

Mutagenität

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

Kanzerogenität

- Das kanzerogene Potential von Tofacitinib wurde in einer 6-monatigen Studie zur Kanzerogenität an transgenen rasH2-Mäusen und in einer 2-jährigen Studie zur Kanzerogenität an Ratten untersucht. Bei Mäusen war Tofacitinib bei Expositionen bis zum 38-Fachen des klinischen Expositionsspiegels nicht kanzerogen.
- Bei Ratten traten gutartige Tumoren der Leydigschen Zellen auf: Benigne Tumoren der Leydig-Zellen bei der Ratte sind nicht mit einem Risiko für Tumoren der Leydigschen Zellen beim Menschen verbunden. Bei weiblichen Ratten entwickelten sich bei Expositionen größer oder gleich dem 83-Fachen des klinischen Expositionsspiegels maligne Hibernome (Tumoren des braunen Fettgewebes).
- Gutartige Thymome traten bei weiblichen Ratten beim 187-Fachen des klinischen Expositionsspiegels auf. Diese Thymome werden als Sekundäreffekte einer anhaltenden Immunsuppression betrachtet. Selbiges trifft auf die bei Affen beobachteten Lymphome zu.

Teratogen, Embryo-Fetotoxisch

- 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 Feten sowie eine Zunahme frühzeitiger Resorptionen), die Geburt und die peri-/postnatale Entwicklung.

Fertilität

- Tofacitinib hatte bei Ratten Auswirkungen auf die weibliche Fertilität (geringere Trächtigkeitsquote, Abnahme der Zahl der Gelbkörper, der Implantationsstellen und lebensfähigen Feten sowie eine Zunahme frühzeitiger Resorptionen).Tofacitinib hatte keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität, Spermien-Motilität oder Spermien-Konzentration.

Sonstiges

- Tofacitinib wurde 1 bis 8 h nach der Anwendung in die Muttermilch laktierender Ratten sezerniert in Konzentrationen, die ungefähr dem Zweifachen der Serumkonzentration entsprachen.

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Daten

Maximale Plasma-Konzentration

- t_{max} = 0,5-1 h
- C_{max} = 44,1 ng/ml (5 mg Tofacitinib 2-mal täglich p.o., mehrfache Dosen)
- AUC = 266,1 ng x h/ml (5 mg Tofacitinib 2-mal täglich p.o., mehrfache Dosen)

Mittlere Steady-State-Konzentration

- Steady-state-Konzentrationen werden innerhalb von 24-48 h erreicht, die Akkumulation ist bei 2-mal täglicher Einnahme vernachlässigbar.

Eliminationhalbwertszeit

Wirkstoff

- $t_{1/2}$ = ca. 3 h (rasche Elimination)

Sonstige pharmakokinetische Angaben

- Tofacitinib wird durch CYP3A4 und geringfügig über CYP2C19 metabolisiert.
- CYP2C19-Inhibitoren alleine oder P-Glycoprotein beeinflussen die Pharmakokinetik von Tofacitinib wahrscheinlich nur unwesentlich.
- In vitro-Studien zeigen für Tofacitinib bei Konzentrationen, die den gesamten bzw. freien Steady-state-C_{max}-Wert einer Dosis von 2-mal täglich 5 mg Tofacitinib bei Patienten unter Behandlung mit Tofacitinib um das 160- bzw. 268-Fache übersteigen, keine signifikante Hemmung oder Induktion der Aktivität der wichtigsten arzneistoffmetabolisierenden CYP-Enzyme beim Menschen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4).
- In vitro-Studien zeigen für Tofacitinib bei Konzentrationen, die den gesamten bzw. freien Steady-state-C_{max}-Wert einer Dosis von 2-mal täglich 5 mg Tofacitinib bei Patienten unter Behandlung mit Tofacitinib um das 535- bzw. 893-Fache übersteigen, keine signifikante Hemmung der Aktivität der wichtigsten arzneistoffmetabolisierenden Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7).
- In vitro ist Tofacitinib ein Substrat für MDR1, jedoch nicht für Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP), OATP1B1/1B3 oder OCT1/2, und ist bei klinisch bedeutsamen Konzentrationen kein Inhibitor von MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 oder MRP.
- Die Aktivität der CYP-Enzyme ist bei Rheumatoide Arthritis-Patienten aufgrund der chronischen Entzündungsprozesse herabgesetzt. Bei Rheumatoide Arthritis-Patienten variiert die perorale Clearance von Tofacitinib nicht mit der Zeit, was darauf hinweist, dass die Behandlung nicht zu einer Normalisierung der CYP-Enzymaktivität führt.
- Eine pharmakokinetische Populationsanalyse von Rheumatoide Arthritis-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 KG. 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.
- Frauen haben schätzungsweise eine um 7 % geringere AUC als Männer.
- Die verfügbaren Daten haben darüber hinaus gezeigt, dass keine größeren Unterschiede bzgl. der Tofacitinib-AUC-Werten zwischen hellhäutigen, dunkelhäutigen und asiatischen Patienten bestehen.

- Die interindividuelle Variabilität (prozentualer Variationskoeffizient) der AUC von Tofacitinib liegt schätzungsweise bei 27 %. Die Ergebnisse der populationsbezogenen PK-Analyse bei Patienten mit aktiver PsA waren mit denen bei RA-Patienten konsistent.

Wirkungszeitverlauf

Wirkungsmaximum

- Maximale Verringerungen der natürlichen Killerzellen (CD16/56+) traten schätzungsweise etwa 8-10 Wochen nach Therapiebeginn auf.

Wirkungsdauer

- Nach Beendigung der Behandlung hatten sich diese Veränderungen der natürlichen Killerzellen (CD16/56+) innerhalb von 2-6 Wochen im Allgemeinen wieder normalisiert.

Resorption/Absorption

Bioverfügbarkeit

- Die perorale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %.

Ergänzungen zur Resorption

- Das pharmakokinetische Profil von Tofacitinib ist von einer raschen Resorption (Maximalkonzentrationen im Plasma werden innerhalb von 0,5 bis 1 Stunde erreicht) gekennzeichnet.

Verteilung

Verteilungsvolumen

- V_d = 87 l (nach i.v. Anwendung)
- Angabe aus der Literatur: V_d = 1,24 l/kg KG

Plasmaproteinbindung

- etwa 40 %
- Tofacitinib wird in erster Linie an Albumin und offenbar nicht an α-1-saures Glycoprotein gebunden. Tofacitinib verteilt sich gleichmäßig zwischen Erythrozyten und Plasma.

Clearance

Metabolismus/Biotransformation

- Der Metabolismus von Tofacitinib erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C19.
- In einer Studie am Menschen mit radioaktiven Markern wurde über 65 % der im Blut vorhandenen Gesamtradioaktivität dem unveränderten Wirkstoff zugeschrieben. Die restlichen 35 % wurden 8 Metaboliten zugeschrieben, die jeweils mit weniger als 8 % zur Gesamtradioaktivität beitrugen. Alle Metaboliten wurden in Tierarten beobachtet und haben in Bezug auf die JAK1/3-Inhibition schätzungsweise weniger als 10 % der Wirksamkeit von Tofacitinib. In menschlichen Proben wurden keine Anzeichen einer Stereo-Konversion festgestellt. Die pharmakologische Aktivität von Tofacitinib wird der Ausgangssubstanz zugeschrieben.

Ausscheidung

Renal

- Tofacitinib wird zu etwa 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Biliär/intestinal

- Tofacitinib wird zu etwa 70 % über hepatische Metabolisierung ausgeschieden.

Übergang in die Muttermilch

keine Angabe