

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XELJANZ® 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet, 5 mg tofasitinibe eşdeğer 8,078 mg tofasitinib sitrat tuzu içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her tablet ayrıca 62,567 mg laktoz monohidrat (sığırcı kaynaklı) içermektedir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz ya da beyazımsı yuvarlak çabuk salımlı film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

XELJANZ, bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisine yeterli cevap alınamayan veya DMARD intoleransı olan orta veya şiddetli aktif romatoid artritli (RA) erişkin hastalarda metotreksat (MTX) ile kombine olarak endikedir.

XELJANZ MTX intoleransı olan veya MTX kullanımı uygun olmayan hastalarda monoterapi olarak verilebilir. Biyolojik anti-romatizmal ilaçlarla (DMARD) veya azatiyopirin ve siklosporin gibi potent immünosüpresiflerle kombine edilmemelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Psöriyatik artrit

XELJANZ, önceki DMARD tedavisine yeterli cevap alınamayan veya DMARD intoleransı olan aktif psöriyatik artritli (PsA) erişkin hastalarda MTX ile kombine olarak endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

XELJANZ tedavisi, XELJANZ'ın endike olduğu durumların teşhis ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Romatoid artrit ve psöriatik artrit

Tavsiye edilen doz, günde iki kez uygulanan 5 mg'dır. Bu doz aşılmamalıdır.

Doz ayarlaması

Metotreksat ile kombinasyon halinde kullanıldığında herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

İdame tedavi

İdame tedavi için önerilen doz günde 2 kere oral yoldan verilen XELJANZ 5 mg'dır.

XELJANZ ile tedaviye cevap veren hastalarda tedavi standardına göre kortikosteroidler azaltılabilir ve/veya kesilebilir.

Doza ara verilmesi veya kesilmesi

Hastada ciddi bir enfeksiyon ortaya çıkması durumunda enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tedaviye ara verilmelidir.

Lenfopeni, nötropeni ve anemi gibi doz ile alakalı laboratuvar anormalliklerinin yönetilmesi için tofasitinib'e ara verilmesi gerekebilir. Aşağıdaki tablo 1, 2 ve 3'te açıklandığı gibi laboratuvar anormalliklerinin şiddetine bağlı olarak doza geçici olarak ara verilmesi veya tamamen bırakılması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Mutlak lenfosit sayısı (ALC) <750 hücre/ mm^3 'ün altında olan hastalarda tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir.

Tablo 1: Düşük mutlak lenfosit sayısı

Düşük mutlak lenfosit değeri (ALC) (bkz. bölüm 4.4)	
Lab değeri (hücre/ mm^3)	Tavsiye
ALC ≥ 750	Doz korunur.
ALC 500-750	Bu aralıktaki kalıcı düşüşler için (rutin testlerde bu aralıkta 2 ardışık değer) ALC 750 hücre/ mm^3 'ten büyük olana kadar XELJANZ dozu düşürülür ya da tedaviye ara verilir. Günde iki kere 5 mg XELJANZ alan hastalarda tedaviye ara verilir. ALC 750 hücre/ mm^3 'ten büyük olduğunda tedaviye klinik olarak uygun şekilde devam edilmelidir.
<500	Laboratuvar değerleri 7 gün içinde tekrarlanan testlerle doğrulandıysa XELJANZ tedavisi kesilir.

Mutlak nötrofil sayısı (ANC) <1000 hücre/ mm^3 altında olan hastalarda tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir.

Tablo2: Düşük mutlak nötrofil sayısı

Düşük mutlak nötrofil sayısı (ANC) (bkz. bölüm 4.4)	
Lab değeri (hücre/mm³)	Tavsiye
ANC>1,000	Doz korunur.
ANC 500-1,000	Bu aralıktaki kalıcı düşüşler için (rutin testlerde bu aralıkta 2 ardışık değer), ANC>1,000 hücre/mm ³ olana kadar XELJANZ dozu düşürülür ya da tedaviye ara verilir. Günde iki kere 5 mg XELJANZ alan hastalarda tedaviye ara verilir. ANC>1,000 hücre/mm ³ olduğunda, tedaviye klinik olarak uygun şekilde devam edilir.
ANC<500	Laboratuvar değerleri 7 gün içinde tekrarlanan testlerle doğrulandıysa XELJANZ tedavisi kesilir.

Hemoglobin seviyeleri 9 g/dL'nin altında olan hastalarda tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir.

Tablo3: Düşük hemoglobin değeri

Düşük hemoglobin değeri (Hgb) (bkz. bölüm 4.4)	
Lab değeri (g/dL)	Tavsiye
Hgb \geq 9,0 veya önceki değere göre \leq 2 g/dL düşüş	Doz korunur.
Hgb <8,0 veya önceki değere göre >2 g/dL düşüş (tekrar testi doğrulanmış)	Hemoglobin değerleri normalleşene kadar XELJANZ uygulamasına ara verilir.

Uygulama şekli:

XELJANZ, oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Yutma güçlüğü çeken hastalar için XELJANZ 5 mg tabletler ezilerek ve su ile alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği için doz ayarlaması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Böbrek yetmezliği	Kreatinin klirensi	Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması
Hafif	50-80 mL/dak	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Orta	30-49 mL/dak	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Şiddetli (hemodiyalize giren hastaları da kapsamaktadır)	<30 mL/dak	Normal renal fonksiyon durumunda önerilen dozun günde iki kez 5 mg olduğu durumda, doz günde bir kez 5 mg'a düşürülmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar hemodiyaliz sonrasında bile azaltılmış dozda kalmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Karaciğer yetmezliği	Sınıflandırma	Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması
Hafif	Child Pugh A	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Orta	Child Pugh B	Normal karaciğer fonksiyon durumunda önerilen dozun günde iki kez 5 mg olduğunda, doz günde bir kez 5 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 5.2).
Şiddetli	Child Pugh C	XELJANZ şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Tofasitinibin 0 yaşından 18 yaşa kadar olan çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu yaş grubu ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. 75 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı veri vardır.

İlaç etkileşimi

Tofasitinib dozu sitokrom P450 (CYP) 3A4'ün potent inhibitörü (örn. ketokonazol) kullanan hastalarda yarıya düşürülmelidir. Orta derecede CYP3A4 inhibisyonu ve aynı zamanda potent CYP2C19 inhibisyonu yapan (örn. flukonazol) bir veya daha fazla ilacı beraber kullanan hastalarda tofasitinib dozu, günde iki kez 5 mg alanlarda günde bir kez 5 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda.
- Aktif tüberküloz (TB), sepsis veya fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonlarda (bkz. bölüm 4.4).
- Ciddi karaciğer yetmezliğinde (bkz. bölüm 4.2).
- Hamilelik ve emzirme döneminde (bkz. bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**UYARI: CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MORTALİTE, MALİGNİTE, MAJOR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MACE) VE TROMBOZ****CİDDİ ENFEKSİYONLAR**

XELJANZ ile tedavi edilen hastalar, hastaneye yatış veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonlar geliştirme riskinde artış gösterirler. Hastaların çoğu, bu enfeksiyonların gelişmesiyle birlikte eş zamanlı metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünosüpresanlar almaktadır.

Eğer ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar XELJANZ'a ara veriniz.

Bildirilen enfeksiyonlar aşağıdakileri içerir:

- Pulmoner veya ekstrapulmoner hastalık ile ortaya çıkabilen latent tüberküloz. Hastalar, XELJANZ kullanmadan önce ve tedavi sırasında latent tüberküloz için test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, XELJANZ kullanımından önce başlatılmalıdır.
- Kriptokokoz ve pnömositoz dahil invazif fungal enfeksiyonları. Hastalar, lokalize yerine yayılmış invazif fungal enfeksiyonlar içerir.
- Herpes zoster dahil olmak üzere bakteriyel, viral ve fırsatçı patojen enfeksiyonlar.

Kronik veya tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye başlamadan önce XELJANZ ile tedavinin risk ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalarda olası tüberküloz gelişimi de dahil olmak üzere XELJANZ ile tedavi süresince ve tedaviden sonra belirti ve semptomların gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir.

MORTALİTE

En az bir ek kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit (RA) hastalarıyla yapılan geniş, randomize, pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla günde iki kez 5 mg tofasitinib veya günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı ölüm oranı daha yüksektir.

MALİGNİTELER

İnflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan XELJANZ ve diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda lenfomalar ve katı tümörler dahil olmak üzere maligniteler meydana gelmiştir. Romatoid artrit (RA) hastalarında, TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde iki kez 5 mg veya günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek malignite (melanom dışı deri kanserleri hariç) oranı gözlenmiştir.

TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde iki kez 5 mg veya günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında lenfoma ve akciğer kanseri daha yüksek oranda gözlenmiştir.

XELJANZ ve eş zamanlı immünoşüpresif ilaçlar ile tedavi edilen böbrek nakli hastalarında Epstein Barr virüsü ile ilişkili nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk artan oranda gözlenmiştir.

MAJOR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MACE)

TNF inhibitörü ile tedavi edilen hastalara kıyasla günde iki kez 5 mg veya 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen 50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip romatoid artritli (RA) hastalarda yüksek oranda major kardiyovasküler advers olaylar (MACE) (kardiyovasküler ölüm olarak tanımlanır, miyokardiyal enfarktüsü ve inme) mevcuttur. Geçmişte ya da halen sigara içen hastalar ek risk altındadır. Miyokardiyal enfarktüs veya inme geçirmiş olan hastalarda XELJANZ'a ara verilmelidir.

TROMBOZ

İnflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan XELJANZ ve diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda pulmoner emboli (PE), derin damar trombozu (DVT) ve arteriyel trombozunun da dahil olduğu tromboz meydana gelmiştir. Bu olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında günde iki kez 5 mg veya 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen en az bir ek kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli hastalarda insidans artışı gözlenmiştir. Risk altındaki hastalar için XELJANZ'dan kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda XELJANZ'a ara veriniz ve derhal değerlendiriniz.

65 yaş üstü hastalarda kullanım

65 yaş üstü hastalarda tofasitinib ile artan ciddi enfeksiyonlar, miyokardiyal enfarktüs ve malignite riski göz önüne alındığında tofasitinib bu yaş grubu için sadece uygun tedavi alternatifleri yok ise kullanılmalıdır (detaylı bilgi için bölüm 4.4 ve bölüm 5.1'e bakınız)

Diğer tedaviler ile kombinasyon

Tofasitinib, artmış immünoşüpresyon ve enfeksiyon riski olasılığı nedeni ile tümör nekrozu faktörü (TNF) antagonistleri, interlökin (IL)-1R antagonistleri, IL-6R antagonistleri, anti-CD20 monoklonal antikoları, IL-17 antagonistleri, IL-12/IL-23 antagonistleri, anti-integrinler, selektif ko-stimülasyon modülatörleri gibi biyolojikler ve azatiyoprin, 6-merkaptopürin, siklosporin ve takrolimus gibi potent immünoşüpresanlar ile birlikte çalışılmamıştır ve bu ilaçlarla kombine kullanımından kaçınılmalıdır.

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, tofasitinibin MTX kombinasyonu ile görülen advers olayların insidansı tofasitinib monoterapisine kıyasla daha yüksektir.

Tofasitinibin fosfodiesteraz 4 inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanımı klinik olarak çalışılmamıştır.

Venöz tromboembolizm (VTE)

Tofasitinib kullanan hastalarda pulmoner emboli (PE) ve derin damar trombozunun (DVT) da dahil olduğu ve bazılarının ölümle sonuçlandığı ciddi VTE olayları görülmüştür. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında tofasitinib ile yapılan randomize, ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasında en az bir ek kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli hastalarda VTE riskinde doza bağlı artış gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Bu çalışmadaki bir araştırma sonrası analizinde bilinen VTE risk faktörü olan hastalarda sonraki VTE'nin ortaya çıkması tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda daha sık görülmüştür (12 aylık tedavide D-dimer düzeyi $<2 \times$ ULN olanlara karşı D-dimer düzeyi $\geq 2 \times$ ULN olanlar). Bu durum TNF inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda kanıtlanmış değildir. Kısıtlı D-dimer testi varlığı (yalnızca başlangıçta, 12. ayda ve son çalışmada değerlendirilmiştir) ve az sayıdaki VTE olayları nedeniyle sınırlı yorum yapılabilmektedir. Çalışma sırasında, VTE'si olmayan hastalarda ortalama D-dimer düzeyi 12. ayda tüm tedavi kollarında başlangıç düzeyine göre önemli ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte, 12. ayda yaklaşık %30 hastada sonradan VTE olayları olmaksızın D-dimer düzeyi $\geq 2 \times$ ULN olarak gözlemlenmiştir. Bu durum bu çalışmadaki D-Dimer testinin duyarlılığının sınırlı olduğunu göstermektedir.

Tofasitinib endikasyon ve dozdan bağımsız olarak bilinen VTE riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

VTE risk faktörleri; daha önce var olan VTE, majör bir ameliyat geçiren hastalar, immobilizasyon, miyokardiyal enfarktüsü (geçmiş 3 ay içinde), kalp yetmezliği, kombine hormonal kontraseptif veya hormon replasman tedavisi kullanılması, kalıtsal koagülasyon bozukluğu, malignite olup ek VTE risk faktörleri olarak yaş, obezite (BMI ≥ 30), diyabet, hipertansiyon, sigara içme durumu göz önünde bulundurulmalıdır. VTE riskindeki değişiklikler açısından tofasitinib kullanan hastalar periyodik olarak tekrar değerlendirilmelidir.

VTE için bilinen risk faktörleri olan RA'lı hastalar için tedavinin yaklaşık 12. ayında D-dimer düzeylerini test etmek düşünülmelidir. Eğer D-dimer test düzeyi $\geq 2 \times$ ULN ise, tofasitinib ile tedaviye devam etme kararından önce klinik yararların risklere ağır bastığını onaylayınız.

Endikasyon ve dozdan bağımsız olarak VTE belirti ve bulguları olan hastalar hemen değerlendirilmeli ve VTE'den şüphelenildiği durumda tofasitinibe devam edilmemelidir.

Ciddi enfeksiyonlar

Tofasitinib tedavisi alan hastalarda bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, viral ya da diğer fırsatçı patojenlere bağlı ciddi ve bazı durumlarda fatal enfeksiyonlar bildirilmiştir. Fırsatçı enfeksiyon riski Asya coğrafyasında daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8). Kortikosteroid kullanan RA hastaları enfeksiyona yatkınlık gösterebilir.

Tofasitinib, lokal enfeksiyonlar da dahil olmak üzere aktif enfeksiyonu olan hastalara başlanmamalıdır.

Aşağıdaki durumlarda tofasitinibe başlamadan önce tedavinin hastalar açısından faydaları ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

- Tekrarlayıcı enfeksiyonları olan hastalar,
- Ciddi ya da fırsatçı enfeksiyon geçmişi olan hastalar,
- Endemik mikoz bulunan yerlerde yaşamış ya da buralara seyahat etmiş olan hastalar,
- Enfeksiyona yatkınlığa neden olabilecek altta yatan koşulları bulunan hastalar,

Tofasitinib ile tedavi sırasında ya da tedaviden sonra hastalar enfeksiyon belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Hastada ciddi bir enfeksiyon, fırsatçı enfeksiyon ya da sepsis ortaya çıkması halinde ilaca ara verilmelidir. Tofasitinib tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon görülen bir hastaya, immünitesi zayıflamış bir hasta için gerekli, tanısal testler derhal ve eksiksiz olarak yapılmalı, uygun antimikrobiyal tedavi başlamalı ve hasta yakından izlenmelidir.

Genel olarak yaşlı ve diyabeti olan popülasyonda enfeksiyon sıklığı daha yüksek olduğundan, bu gruptaki hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8). 65 yaş üstü hastalarda tofasitinib sadece başka uygun tedavi alternatifleri yok ise kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Lenfopeni derecesindeki artış ile enfeksiyon riski daha yüksek olabilir. Hastalardaki enfeksiyon riskini değerlendirirken lenfosit sayısına dikkat edilmelidir. Tedavinin durdurulması ve lenfopeni için izlenme kriterleri bölüm 4.2’de belirtilmiştir.

Tüberküloz

Tofasitinib tedavisinden önce hastalar risk ve yarar açısından değerlendirilmelidir:

- TB’ye maruz kalmış hastalar,
- Endemik TB bulunan yerlerde yaşamış ya da buralara seyahat etmiş olan hastalar.

Tofasitinib tedavisinden önce ve tedavi süresince periyodik olarak hastalar latent ya da aktif enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve tetkik edilmelidir.

Latent TB enfeksiyonu testi pozitif çıkan hastalar tofasitinib uygulaması öncesi standart bir antimikobakteriyel ajan ile tedavi edilmelidir.

Yeterli tedavi almış olduğu doğrulanamayan, TB testi negatif latent ya da aktif TB geçmişi olan hastalarda veya testi negatif olduğu halde TB enfeksiyonu açısından risk faktörleri bulunan hastalar için tofasitinib tedavisinden önce anti-tüberküloz tedavi gerekliliği değerlendirilmelidir. TB tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından yapılan konsültasyon ile hastaların anti-tüberküloz tedavisi için uygunluk kararının verilmesi önerilmektedir. Tedaviye başlamadan önce latent TB enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalar da dahil olmak üzere hastalar TB belirtileri ve semptomlarının gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Viral reaktivasyon

Tofasitinib ile yapılan klinik çalışmalarda viral reaktivasyon ve herpes virüs reaktivasyonu (örneğin herpes zoster) gözlenmiştir. Tofasitinib ile tedavi edilen aşağıdaki hasta gruplarında herpes zoster görülme insidansında artış görülmüştür:

- Japon ve Koreli hastalarda,
- ALC 1,000 hücre/mm³'den az olan hastalarda (bkz. bölüm 4.2),
- Daha önceden 2 veya daha fazla biyolojik DMARD alan uzun süreli RA hastalarında,
- Günde 2 kere 10 mg kullanan hastalarda,

Tofasitinibin kronik viral hepatit reaktivasyonu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Tarama sırasında Hepatit B ya da C için pozitif sonuç veren hastalar, klinik çalışmalardan çıkarılmıştır. Tofasitinib ile tedaviye başlanmadan önce klinik kılavuzlar doğrultusunda viral hepatit için tarama yapılmalıdır.

Majör advers kardiyovasküler olaylar (miyokardiyal enfarktüsü dahil)

Tofasitinib alan hastalarda majör advers kardiyovasküler olaylar (MAKO) gözlenmiştir.

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan randomize ruhsat onayı sonrası güvenlik çalışmasında, TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla tofasitinib kullananlarda miyokardiyal enfarktüsü insidansında artış olduğu gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Tofasitinib 65 yaş üstü hastalarda, geçmişte ya da halen sigara içen hastalarda, başka kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda uygun başka alternatif tedavi seçeneği yoksa kullanılmalıdır.

Malignite ve lenfoproliferatif hastalık

Tofasitinib, malignitelere karşı hastanın savunma sistemini etkileyebilir.

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan randomize ruhsat onayı sonrası güvenlik çalışmasında, TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla tofasitinib kullananlarda malignite (melanom dışı deri kanserleri hariç) özellikle akciğer kanseri ve lenfomaların insidansında artış göstermiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda akciğer kanseri ve lenfoma diğer klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası araştırmalarda gözlenmiştir.

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda meme kanseri, melanom, prostat kanseri ve pankreas kanseri dahil fakat bunlarla sınırlı olmamak üzere klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası araştırmalarda diğer maligniteler gözlenmiştir.

Tofasitinib 65 yaş üstü hastalarda, geçmişte ya da halen sigara içen hastalarda, başka malignite risk faktörleri (örneğin, mevcut malignite veya tedavisi başarıyla sonuçlanmış melanom dışı cilt kanseri dışında malignite öyküsü) taşıyan hastalarda başka uygun tedavi alternatifleri yok ise kullanılmalıdır.

Melanom dışı cilt kanseri

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda NMSC'ler rapor edilmiştir. Cilt kanseri için artmış risk taşıyan hastalar için periyodik cilt muayenesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8).

Interstisyel akciğer hastalığı

Kronik akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda enfeksiyona daha yatkın olmaları nedeniyle dikkatli olunması önerilir. RA klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası araştırmalarda tofasitinib ile tedavi gören hastalarda interstisyel akciğer hastalığı olayları (bazılarının ölümcül sonuçları olmuştur) bildirilmiştir. Bu olaylarda Janus kinaz (JAK) inhibisyonunun etkisi

bilinmemektedir. Asyalı RA hastalarının interstisyel akciğer hastalığı riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu sebeple bu hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Gastrointestinal perforasyon

Tofasitinib ile yürütülen klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon olguları rapor edilmiştir ancak bu olaylarda JAK inhibisyonunun rolü bilinmemektedir. Gastrointestinal perforasyon riski artmış olan (örneğin divertikülit geçmişi, kortikosteroidler ve/veya non steroid antiinflatuvar ilaçlarla birlikte kullanım) hastalarda tofasitinib dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yeni başlayan abdominal belirti ve bulgular ile hastaneye başvuran hastalar, gastrointestinal perforasyonunun erken tanısı için derhal değerlendirilmelidir.

Karaciğer enzimleri

Tofasitinib ile tedavi bazı hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 karaciğer enzim testleri). Bu sebeple alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) değerleri yüksek olan hastalarda özellikle potansiyel hepatotoksik bir ajan olan MTX ile birlikte tofasitinib tedavisine başlanması düşünülmüyorsa dikkatli olunmalıdır. Başlangıcı takiben potansiyel ilaca bağlı karaciğer hasarı olgularını belirleyebilmek için karaciğer testleri rutin olarak takip edilmeli ve karaciğer enzimlerindeki yükselmenin sebepleri hızlıca araştırılmalıdır. Eğer ilaca bağlı karaciğer hasarından şüphelenilirse, bu teşhis ortadan kalkana kadar tofasitinib tedavisine ara verilmelidir.

Hipersensitivite

Pazarlama sonrası deneyimlerde tofasitinib kullanımı ile ilgili hipersensitivite olguları raporlanmıştır. Anjiyoödem ve ürtiker dahil ciddi alerjik reaksiyonlar görülmüştür. Herhangi bir ciddi alerjik veya anafaktik reaksiyonun görülmesi durumunda tofasitinib tedavisi derhal kesilmelidir.

Laboratuvar parametreleri

Lenfositler

Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış lenfopeni insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Lenfosit sayısının 750 hücre/mm^3 'ün altına inmesi, ciddi enfeksiyon insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. Lenfosit değerinin 750 hücre/mm^3 'ten daha düşük olduğu doğrulanan hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması veya devam edilmesi önerilmemektedir. Lenfosit seviyesi başlangıçta ve ardından her 3 ayda bir izlenmelidir. Lenfosit sayısı baz alınarak önerilen düzenlemeler için bölüm 4.2'ye bakınız.

Nötrofiller

Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış nütropeni ($<2,000 \text{ hücre/mm}^3$) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. ANC değerinin $1,000 \text{ hücre/mm}^3$ 'ten daha düşük olan hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması önerilmemektedir. Tedavi başlangıcında, 4-8 hafta sonra ve ardından her 3 ayda bir ANC izlenmelidir. ANC baz alınarak önerilen düzenlemeler için bölüm 4.2'ye bakınız.

Hemoglobin

Tofasitinib tedavisi hemoglobin seviyesinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Hemoglobin değeri 9 g/dL 'nin altında olan hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması önerilmemektedir. Hemoglobin seviyesi; başlangıçta, tedavi başlangıcından 4-8 hafta sonra ve ardından her 3 ayda bir izlenmelidir. Hemoglobin seviyesi baz alınarak önerilen düzenlemeler için bölüm 4.2'ye bakınız.

Lipid değerlerinin izlenmesi

Tofasitinib tedavisi; total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol gibi lipid parametrelerindeki artışlar ile ilişkilendirilmiştir. Maksimum etkiler genellikle 6 hafta içinde gözlenmiştir. Lipid

parametrelerinin değerlendirilmesi tofasitinib ile tedavinin başlamasından 8 hafta sonra gerçekleştirilmelidir. Hastalar, hiperlipidemi tedavisine yönelik klinik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Tofasitinib ile ilişkilendirilen total ve LDL kolesterolü artışları, statin tedavisi ile tedavi öncesi seviyelere düşürülebilmektedir.

Aşılamalar

Tofasitinib tedavisine başlamadan tüm hastaların aşılarının güncel bağışıklama kılavuzlarına uygun olarak tamamlanması tavsiye edilmektedir. Canlı aşıların, tofasitinib ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir. Tofasitinib tedavisinden önce canlı aşı kullanım kararında hastanın önceden var olan immünoşüpresyonu göz önünde tutulmalıdır.

Profilaktik zoster aşısı, aşılama kılavuzlarına uygun olarak düşünülmelidir. Uzun süredir RA'sı olan ve daha önce iki veya daha fazla biyolojik DMARD almış hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Canlı zoster aşısı uygulanıyorsa, yalnızca bilinen suççuğu öyküsü olan veya varisella zoster virüsü (VZV) için seropozitif olan hastalara yapılmalıdır. Suççuğu öyküsü şüpheli veya güvenilmez olarak kabul edilirse, VZV'ye karşı antikor testi yapılması önerilir.

Canlı aşı ile aşılama tofasitinib tedavisinin başlamasından en az 2 hafta ancak tercihen 4 hafta öncesinde veya immünomodülatör tıbbi ürünler için geçerli güncel aşılama kılavuzları uyarınca yapılmalıdır. Tofasitinib tedavisi alan hastalarda, canlı aşılar yoluyla enfeksiyonların sekonder olarak aktarımı konusunda veri bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, her tablette 62,567 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktoz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

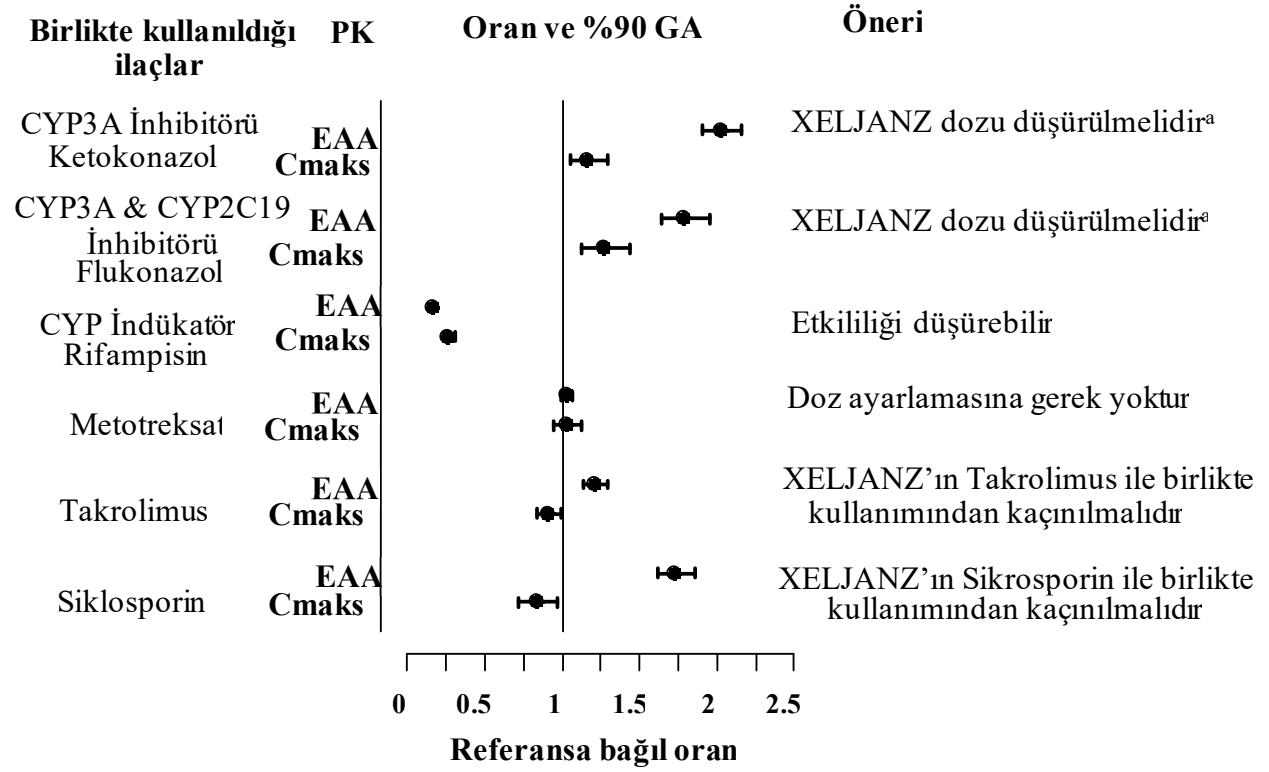
Diğer ilaçların XELJANZ'ın farmakokinetiğini (PK) etkileme potansiyelleri

Tofasitinib, CYP3A4 ile metabolize edildiğinden, CYP3A4'ü inhibe eden ya da indükleyen ilaçlar ile etkileşimi olabilir. Tofasitinib maruziyeti, potent CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol) ya da orta derecede CYP3A4 ve potent CYP2C19 (örn. flukonazol) inhibisyonuna sebep olan bir veya birkaç ilacın beraber kullanılması ile artar (bkz. bölüm 4.2).

Tofasitinib maruziyeti potent CYP indükleyicileri (örn. rifampin) ile birlikte uygulandığında azalmaktadır. Tek başına CYP2C19 ya da P-glikoprotein inhibitörlerinin XELJANZ farmakokinetiğini belirgin bir şekilde değiştirmesi beklenmez.

Ketokonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü), flukonazol (orta derecede bir CYP3A4 ve potent CYP2C19 inhibitörü), takrolimus (hafif CYP3A4 inhibitörü) ve siklosporin (orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte kullanımı tofasitinib EAA'sını artırırken rifampisin (potent CYP indükleyicisi) tofasitinib EAA'sını düşürmektedir. Tofasitinibin potent CYP indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması klinik cevap alınmamasına veya klinik cevabın azalmasına sebep olabilir (bkz. şekil 1). Tofasitinibin potent CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Ketokonazol ve flukonazol ile birlikte kullanılması tofasitinibin C_{maks} değerini artırırken takrolimus, siklosporin ve rifampisin ile birlikte kullanılması tofasitinibin C_{maks} değerini azaltmaktadır. RA hastalarında MTX ile eşzamanlı olarak uygulamanın (haftada bir kez 15-25 mg MTX), tofasitinib farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır (bkz. şekil 1).

ŞEKİL 1. Diğer ilaçların tofasitinib farmakokinetiği (PK) üzerine etkisi



Not: Referans gruba tofasitinib tek başına uygulanmıştır.

^a tofasitinib dozu günde 5 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Tofasitinibin diğer ilaçların PK'larını etkileme potansiyeli

Sağlıklı kadın gönüllülerde tofasitinibin birlikte uygulandığı oral kontraseptiflerin levonorgestrel ve etinil estradiol farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır.

RA hastalarında tofasitinibin haftada bir kez 15-25 mg MTX ile birlikte uygulanması, MTX EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %10 ve %13 oranında düşürmüştür. MTX maruziyetindeki düşüş miktarı, bireysel MTX dozunda ayarlama yapılmasını gerektirmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara tofasitinib tedavisi sırasında ve son dozdan 4 hafta sonrasına kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Tofasitinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İhtiyati tedbir olarak tofasitinib gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Tofasitinibin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Fakat emzirilen bebeğe zararlı olabilme riski göz ardı edilemez. Tofasitinib emziren sığıncılarda süte geçmiştir (bkz. bölüm 5.3). İhtiyati tedbir olarak tofasitinib kullanımı laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneđi/Fertilite

Tofasitinibin insan üremesi üzerine etkisini belirlemek için bir çalışma yapılmamıştır. Tofasitinib diği sığıncıların fertilitelerini bozarken erkek sığıncıların fertilitesi üzerine etkisi yoktur (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tofasitinibin araç ve makine kullanma yeteneđi üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Romatoid artrit

En yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar, ciddi enfeksiyonlar olmuştur (bkz. bölüm 4.4). Tüm maruziyet popülasyonunda uzun dönem güvenlilik verilerine göre tofasitinib kullanımı ile en yaygın bildirilen ciddi enfeksiyonlar pnömoni (%1,7), herpes zoster (%0,6), idrar yolu enfeksiyonları (%0,4), selülit (%0,4), divertikülit (%0,3), apandisit (%0,2). Fırsatçı enfeksiyonlar arasından TB ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, kriptokok, histoplazmoz, özofageal kandidiyaz, multidermatomal herpes zoster, sitomegalovirüs, BK virüsü enfeksiyonları ve listeriyoz tofasitinib kullanımı ile bildirilmiştir. Bazı hastalar, lokalize yerine yayılmış enfeksiyon bulguları ile başvurmuştur. Klinik çalışmalarda bildirilmeyen diğer ciddi enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir (örn. koksidiyoidomikoz).

Çift kör, plasebo veya MTX kontrollü klinik çalışmaların ilk 3 ayında en yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar; baş ağrısı (%3,9), üst solunum yolu enfeksiyonları (%3,8), viral üst solunum yolu enfeksiyonları (%3,3), diyare (%2,9), mide bulantısı (%2,7) ve hipertansiyon (%2,2) olmuştur.

Çift-kör, plasebo veya MTX kontrollü çalışmaların ilk 3 ayında herhangi bir advers reaksiyona bağlı olarak tedaviyi bırakma oranı tofasitinib alan hastalar için %3,8'dir. Kontrollü klinik çalışmaların ilk 3 ayında tedavinin bırakılması ile sonuçlanan en yaygın enfeksiyonlar, herpes zoster (%0,19) ve pnömonidir (%0,15).

Psöriatik Artrit

Genel olarak, XELJANZ ile tedavi edilen aktif PsA hastalarında gözlenen güvenlilik profili XELJANZ ile tedavi edilen RA hastalarında gözlenen güvenlilik profili ile uyumludur.

RA ve PsA hastalarında yapılan klinik çalışmalara göre advers ilaç reaksiyonları, sistem/organ sınıfı ve aşağıda belirtilen sisteme göre belirlenmiş sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle

tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasına göre yer almaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : İdrar yolları enfeksiyonu, bronşit, herpes zoster, influenza, sinüzit, farenjit, pnömoni, nazofarenjit
Yaygın olmayan : Herpes simpleks, viral enfeksiyon, viral gastroenterit, selülit, piyelonefrit, divertikülit, tüberküloz
Seyrek : Ürosepsis, sitomegalovirus enfeksiyonu, ensefalit, nekrotizan fasiit, dissemine tüberküloz, *Pnömosistis jiroveci* pnömonisi, stafilokokal bakteremi, atipik mikobakteriyel enfeksiyon, bakteriyemi, sepsis, bakteriyel artrit, bakteriyel pnömoni, pnömokokal pnömoni
Çok seyrek : *Mikobakteriyum avium* kompleks enfeksiyonu, merkezi sinir sistemi tüberkülozu, kriptokokal menenjit

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın olmayan : Akciğer kanseri, melanom dışı cilt kanseri
Seyrek : Lenfoma

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Anemi
Yaygın olmayan : Nötropeni, lenfopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : İlaça aşırı duyarlılık*, anjiyoödem*, ürtiker*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Dehidratasyon, hiperlipidemi, dislipidemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı
Yaygın olmayan : Parestezi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan : Miyokardiyal enfarktüsü

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipertansiyon
Yaygın olmayan : Venöz tromboemboli**

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Öksürük
Yaygın olmayan : Sinüs konjesyonu, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Diyare, bulantı, dispepsi, gastrit, kusma, abdominal ağrı

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan : Hepatik steatoz, hepatik enzim artışı, transaminaz artışı, anormal karaciğer test sonuçları, gama-glutamiltansferaz artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü

Yaygın olmayan : Pruritus, eritem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji

Yaygın olmayan : Tendinit, eklem şişliği, muskuloskeletal ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Periferik ödem, pireksi, yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın : Kan kreatin fosfokinaz düzeyi artışı

Yaygın olmayan : Kan kreatinin artışı, kan kolesterol düzeyi artışı, düşük yoğunluklu lipoprotein artışı, kilo artışı

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan : Ligamentte burkulma, kas gerilmesi

* Spontan raporlanan veri

** Venöz tromboemboli PE ve DVT'yi içerir.

Seçilmiş yan etkilerin açıklanması

Venöz tromboemboli

Romatoid artrit

En az bir ek kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş, randomize, onay sonrası güvenlilik denetleme çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda doza bağımlı olarak artan insidans VTE gözlenmiştir. Bu olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Güvenlilik ara analizinde, günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için PE insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yıl için sırasıyla 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) ve 0,09 (0,02-0,26)'dur. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında PE risk oranı (HR), günde iki kez 10 mg tofasitinib ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için sırasıyla 5,96 (1,75-20,33) ve 2,99 (0,81-11,06)'dur (bkz. bölüm 5.1).

Yukarıda bahsedilen çalışmanın ara analizinde VTE risk faktörü görülen hastalarda yapılan bir alt grup analizinde, PE riski daha da yükselmiştir. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında PE için HR, günde iki kez 10 mg tofasitinib için 9,14 (2,11-39,56) ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için 3,92'dir (0,83-18,48).

Genel enfeksiyonlar

Romatoid artrit

0-3 ay boyunca, kontrollü Faz 3 klinik çalışmalarında, günde iki kez 5 mg (toplam 616 hasta) ve günde iki kez 10 mg (toplam 642 hasta) tofasitinib monoterapi gruplarındaki enfeksiyon oranları sırasıyla %16,2 (100 hasta) ve %17,9 (115 hasta) iken, plasebo grubunda (toplam 122 hasta) bu oran %18,9 (23 hasta) olmuştur. DMARD kombinasyon tedavisi içeren kontrollü Faz 3 klinik çalışmalarında, günde iki kez 5 mg (toplam 973 hasta) ve günde iki kez 10 mg (toplam 969 hasta) tofasitinib artı DMARD gruplarındaki ilk 3 aydaki enfeksiyon oranları, sırasıyla %21,3 (207 hasta) ve %21,8 (211 hasta) iken plasebo artı DMARD grubunda (toplam 559 hasta) bu oran %18,4 (103 hasta) olmuştur.

En yaygın rapor edilen enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjit olmuştur (sırasıyla %3,7 ve %3,2).

Uzun süreli tüm güvenilirlik maruziyet popülasyonunda (toplam 4,867 hasta) tofasitinib ile genel enfeksiyon oranı, 100 hasta yılı başına 46,1 olay olmuştur (günde iki kez 5 mg ve 10 mg için sırasıyla 43,8 ve 47,2 hasta). Monoterapi alan hastalar için (toplam 1,750) oran 100 hasta yılı başına günde iki kez 5 mg ve 10 mg için sırasıyla 48,9 ve 41,9 olaydır. DMARD'lar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar için (toplam 3,117), enfeksiyon oranları 100 hasta yılı başına günde iki kez 5 mg ve 10 mg için sırasıyla 41,0 ve 50,3 olay olarak gerçekleşmiştir.

Ciddi enfeksiyonlar

Romatoid artrit

6 ay ve 24 ay süreli 2 kontrollü klinik çalışmada, günde iki kez 5 mg tofasitinib monoterapisi grubunda gözlenen ciddi enfeksiyon oranı, 100 hasta yılı başına 1,7 olaydır. Aynı oran; günde iki kez 10 mg tofasitinib monoterapisi grubunda, 100 hasta yılı başına 1,6 olay iken, plasebo grubunda 100 hasta yılı başına 0 olay olarak gerçekleşmiştir. MTX grubunda ise bu oran 100 hasta yılı başına 1,9 olay olmuştur.

6, 12 veya 24 ay süreli çalışmalarda, günde iki kez 5 mg ve 10 mg tofasitinib artı DMARD gruplarındaki ciddi enfeksiyon oranları 100 hasta yılı başına sırasıyla 3,6 ve 3,4 olay iken, plasebo ile birlikte DMARD uygulanan grupta 100 hasta yılı başına 1,7 olay olarak gerçekleşmiştir.

İlaça maruz kalan tüm popülasyonlardaki güvenilirlik verilerinde, ciddi enfeksiyonların genel oranları günde iki kez 5 mg ve günde iki kez 10 mg tofasitinib tedavisi alan gruplar için 100 hasta yılı başına sırasıyla 2,4 ve 3,0 olay olmuştur. En yaygın görülen ciddi enfeksiyonlar arasında, pnömoni, herpes zoster, idrar yolu enfeksiyonu, selülit, gastroenterit ve divertikülit yer almıştır. Fırsatçı enfeksiyonlar da bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Yaşlı hastalarda ciddi enfeksiyonlar

Çalışma I ila VI'ya dahil edilmiş olan 4,271 RA hastasının 608'i 65 yaş ve üzerinde, bu hastaların da 85'i 75 ve üzeri yaştadır. Tofasitinib ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda gözlenen ciddi enfeksiyon sıklığı, 65 yaş altı hastalarda görülenden daha yüksek olmuştur (sırasıyla 100 hasta yılı başına 4,8 olaya karşı 100 hasta yılı başına 2,4 olay). Genel olarak yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğundan, bu grup hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Girişimsel olmayan onay sonrası güvenilirlik çalışmasından kaynaklanan ciddi enfeksiyonlar

Bir kayıttan (US Corrona) RA hastalarında tofasitinibi değerlendiren onay sonrası girişimsel olmayan bir güvenlik çalışmasından elde edilen veriler, günde bir kez uygulanan 11 mg tofasitinib için günde iki kez uygulanan 5 mg tofasitinibe kıyasla oran olarak daha yüksek ciddi enfeksiyon insidansı gözlemlendiğini göstermiştir.

Tedavinin başlangıcından 12 ay sonra her bir formülasyonun uygunluğundan elde edilen ham insidans oranları (%95 GA) (örneğin yaş ve cinsiyete göre ayarlanmamış) günde bir kez 11 mg tofasitinib ve günde iki kez 5 mg tofasitinib gruplarında sırasıyla 100 hasta yılı başına 3,45 (1,93, 5,69) ve 2,78 (1,74, 4,21) ve 36. ayda 4,71 (3,08, 6,91) ve 2,79 (2,01, 3,77) olaydır. Günde iki kez 5 mg tofasitinibe kıyasla günde 1 kez 11 mg tofasitinib için ayarlanmamış tehlike oranı 12. ayda 1,30 (%95GA:0,67, 2,50) ve 36. ayda 1,93 (%95GA: 1,15, 3,24)'tür. Veriler, nispeten büyük güven aralıkları ve sınırlı takip süresi ile gözlemlenen olaylara sahip az sayıda hastaya dayanmaktadır.

Viral reaktivasyon

Tofasitinib ile tedavi edilen Japon ve Koreli hastalarda veya daha önce iki veya daha fazla biyolojik DMARD almış olan uzun süreli RA hastalarında, ALC değeri 1,000 hücre/mm³ten az olan hastalarda ve günde iki kere 10 mg doz alan hastalarda herpes zoster riski daha yüksek olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Laboratuvar testleri

Lenfositler

Kontrollü RA klinik çalışmalarında, günde iki kez hem 5 mg hem de 10 mg tofasitinib gruplarında yer alan hastaların %0,3'ünde ALC değerleri 500 hücre/mm³ seviyesinin altına düşmüş ve %1,9 hastada ise ALC değeri 500-750 hücre/mm³ arasında çıkmıştır.

Uzun dönem RA güvenilirlik popülasyonunda, günde iki kez hem 5 mg hem de 10 mg tofasitinib gruplarında yer alan hastaların %1,3'ünde ALC değerleri 500 hücre/mm³ seviyesinin altına düşmüş ve %8,4 hastada ise ALC değeri 500-750 hücre/mm³ arasında çıkmıştır.

ALC değerinin 750 hücre/mm³'ün altına inmesi, ciddi enfeksiyonların artışı ile ilişkili bulunmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Nötrofiller

Kontrollü RA klinik çalışmalarda, günde iki kez hem 5 mg hem de 10 mg tofasitinib gruplarında yer alan hastaların %0,08'inde ANC değerleri, 1,000 hücre/mm³ seviyesinin altına düşmüştür. Herhangi bir tedavi grubunda ANC değeri 500 hücre/mm³ değerinin altına düşmemiştir. Nötropeni ve ciddi enfeksiyonların oluşumu arasında net bir ilişki izlenmemiştir.

Uzun dönem RA güvenilirlik popülasyonunda, ANC'deki doğrulanmış düşüş insidansı, kontrollü klinik çalışmalarda görülenle tutarlı bir şekilde seyretmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Trombositler

Faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda kayıt adına uygun olmak için (RA, PsA) hastaların trombosit düzeyleri $\geq 100,000$ hücre/mm³ olmalıdır. Bu nedenle, tofasitinib ile tedaviye başlamadan önce trombosit düzeyleri $< 100,000$ hücre/mm³ olan hastalar için herhangi bir bilgi mevcut değildir.

Karaciğer enzimi testleri

RA hastalarında, karaciğer enzimlerinde normalin üst limitinin (ULN) üç katından daha fazla artış (3xULN) nadiren gözlenmiştir. Karaciğer enzimi artışı görülen bu hastalarda, eşlik eden DMARD dozunun azaltılması, tofasitinib tedavisine ara verilmesi ya da tofasitinib dozunun azaltılması gibi tedavi modifikasyonları, karaciğer enzimi seviyelerinin düşüşü ya da normal hale gelmesi ile sonuçlanmıştır.

RA Faz 3 monoterapi çalışmasının kontrollü bölümünde (0-3 ay) (Çalışma I, bkz. bölüm 5.1), plasebo, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,65, %0,41 ve %0'ında $>3x$ ULN ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, plasebo, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,65, %0,41 ve %0'ında $>3x$ ULN AST artışı gözlenmiştir.

RA Faz 3 monoterapi çalışmasında (0-24 ay) (VI no.lu çalışma, (bkz. bölüm 5.1), MTX, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %7,1, %3,0 ve %3,0'ünde $>3x$ ULN ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, MTX, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %3,3, %1,6 ve %1,5'inde $>3x$ ULN AST artışı gözlenmiştir.

Eş zamanlı DMARD alan hastaların dahil edildiği RA Faz 3 çalışmalarının kontrollü bölümünde (0-3 ay) (Çalışma II-V, bkz. bölüm 5.1) plasebo, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve

10 mg alan hastaların sırasıyla %0,9, %1,24 ve %1,14'ünde >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda plasebo, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %0,72, %0,5 ve %0,31 'inde >3x ULN AST artışı gözlenmiştir.

Monoterapi ile yapılan uzun dönem RA uzatma çalışmalarında, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,1 ve %1,4'ünde >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg gruplarının her ikisinde de <%1,0 oranında >3xULN AST artışı gözlenmiştir.

Eş zamanlı DMARD alan hastaların dahil edildiği uzun dönem RA uzatma çalışmalarında, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,8 ve %1,6'sında >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg gruplarının ikisinde de <%1,0 oranında >3xULN AST artışı gözlenmiştir.

Lipidler

Lipid parametrelerindeki artışlar (toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliseritler) ilk olarak kontrollü çift-kör RA klinik çalışmalarında tofasitinib başlanmasından sonraki birinci ayda değerlendirilmiştir. Bu zaman noktasında gözlenen artışlar ardından stabil seyretmiştir. Kontrollü RA klinik çalışmalarında çalışmanın başlangıcından sonuna kadar (6-24 ay) olan süredeki lipid parametrelerinde ortaya çıkan değişiklikler aşağıda özetlenmiştir:

- Ortalama LDL kolesterol değeri 12.ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg kolunda %15 ve tofasitinib günde iki kez 10 mg kolunda %20 ve 24. ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg kolunda %16 ve tofasitinib günde iki kez 10 mg kolunda %19 artmıştır.
- Ortalama HDL kolesterol değeri 12.ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg kolunda %17 ve tofasitinib günde iki kez 10 mg kolunda %18 ve 24. ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg kolunda %19 ve tofasitinib günde iki kez 10 mg kolunda %20 artmıştır.

Tofasitinib tedavisinin bırakılmasını takiben lipid seviyeleri başlangıç düzeyine dönmüştür.

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ortalama LDL/HDL kolestrol oranları ve Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA₁ oranları esasen değişmemiştir.

Kontrollü bir RA klinik çalışmasında, LDL kolestrol ve Apo B seviyelerindeki artışlar, statin tedavisi ile tedavi öncesi seviyelere düşmüştür.

Uzun dönem RA güvenlilik popülasyonunda, lipid parametrelerdeki artışlar, kontrollü klinik çalışmalarda gözlenenler ile tutarlı bir şekilde seyretmiştir.

Miyokardiyal enfarktüsü

Romatoid artrit

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan geniş (N=4,362) randomize ruhsat onayı sonrası güvenlilik çalışmasında, günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yılı başına sırasıyla 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) ve 0,16 (0,07, 0,31) olaylı hastadır. TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda az sayıda ölümcül miyokardiyal enfarktüsü benzer oranlarda raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Bu çalışma, en az 1500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektirmiştir.

NMSC harici maligniteler

Romatoid artrit

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan geniş (N=4,362) randomize ruhsat onayı sonrası güvenlilik çalışmasında, günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için akciğer kanseri insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yılı başına sırasıyla 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) ve 0,13 (0,05, 0,26) olaylı hastadır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Bu çalışma, en az 1500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektirmiştir.

Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için lenfoma insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yılı için sırasıyla 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) ve 0,02 (0,00, 0,10) olaylı hastadır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyon belirti ve semptomları açısından izlenmesi tavsiye edilmektedir. Tofasitinib doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde 100 mg'a kadar (100 mg dahil) tek doz uygulama sonucu elde edilen farmakokinetik verilere göre, uygulanan dozun %95'inden fazlasının 24 saat içinde elimine edilmesi beklenmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: L04AA29

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar, Selektif İmmünoşüpresanlar.

Etki mekanizması

Tofasitinib, JAK ailesinin güçlü, selektif bir inhibitörüdür. Enzim tayinlerinde tofasitinib, JAK1, JAK2, JAK3 ve daha düşük oranda olmak üzere TyK2'yi inhibe eder. Buna karşılık, tofasitinib, insan genomundaki diğer kinazlara karşı yüksek derecede seçiciliğe sahiptir. Tofasitinib, insan hücrelerinde, tercihen fonksiyonel seçicilik göstererek JAK2 çiftleri olarak sinyal ileten sitokin reseptörleri yerine JAK3 ve/veya JAK1 ile ilişkili heterodimerik sitokin reseptörleri ile sinyal iletimini inhibe eder. Tofasitinib ile JAK1 ve JAK3'ün inhibisyonu, interlökinlerin (IL-2, -4, -7, -9, -15 ve -21) ve tip I ve tip II interferonların ilettiği sinyalleri azaltır ve bu da immün ve inflamatuvar yanıtın modülasyonu ile sonuçlanır.

Farmakodinamik etkiler

RA hastalarında 6 aya kadar olan tofasitinib tedavisi, dolaşımdaki CD16/56+ doğal öldürücü (NK) hücre sayısında doza bağlı düşüşler ile ilişkilidir, tahmini maksimum düşüşler tedavi başlangıcından yaklaşık 8-10 hafta sonra gerçekleşir. Bu değişiklikler genellikle tedavinin sonlandırılmasından 2-6 hafta sonra ortadan kalkar. Tofasitinib ile tedavi, B hücre sayılarında

doza bağılı artış ile ilişkilidir. Dolaşımdaki T-lenfosit sayıları ve T-lenfosit alt tiplerindeki (CD3+, CD4+, CD8+) değişiklikler az miktarda ve tutarsız karakterdedir.

Uzun süreli tedaviyi (tofasitinib tedavisinin ortalama süresi yaklaşık 5 yıl) takiben CD4+ ve CD8+ sayılarında ortalama azalma başlangıçtan itibaren sırasıyla %28 ve %27 oranında gözlenmiştir. Kısa süreli dozlamayı takiben gözlemlenen düşüşün aksine, CD16/56+ doğal öldürücü hücre sayılarında başlangıçtan itibaren ortalama %73'lük bir artış gözlenmiştir. CD19+B hücrelerinin sayısında uzun süreli tofasitinib tedavisinden sonra başka artışlar gözlenmemiştir. Lenfosit alt tiplerindeki tüm değişiklikler, tedavinin geçici olarak kesilmesini takiben başlangıç değerine doğru geri dönmüştür. Ciddi veya fırsatçı herpes zoster enfeksiyonları ve lenfosit alt tiplerinin sayısı arasında ilişki olduğuna dair bir kanıt yoktur (mutlak lenfosit sayımı takibi için bkz. bölüm 4.2).

RA hastalarına 6 aylık tofasitinib dozu sonrası toplam serum IgG, IgM ve IgA seviyelerindeki değişiklikler küçüktür, doz bağımlı değildir ve plaseboda görülenlerle benzerdir ki bu da sistemik humoral supresyonun yokluğuna işaret etmiştir.

RA hastalarında tofasitinib ile tedaviyi takiben, serum C-reaktif proteini seviyelerinde (CRP) hızlı bir düşüş gözlenmiş ve bu düşüş tedavi boyunca sürdürülmüştür. Tofasitinib tedavisi ile gözlenen CRP değişiklikleri, tedavi durdurulduktan sonraki 2 hafta içinde tam olarak eski haline dönmemiştir, bu da ilacın yarı ömrü ile karşılaştırıldığında daha uzun bir farmakodinamik aktivite süresini işaret etmektedir.

Aşı çalışmaları

Günde iki kez 10 mg tofasitinib veya plasebo ile tedavi başlatılan RA hastaları üzerinde gerçekleştirilen kontrollü bir klinik çalışmada, influenza aşısına yanıt verenlerin sayısı her iki grupta benzerdir: Tofasitinib (%57) ve plasebo (%62). Pnömonokokal polisakkarit aşısına yanıt verenlerin sayısı şöyledir: hem tofasitinib hem de MTX alan hastalarda %32; tofasitinib monoterapisi alan hastalarda %62; MTX monoterapisi alan hastalarda %62 ve plasebo alan hastalarda %77'dir. Bunun klinik açıdan anlamı bilinmemekle beraber, uzun süre boyunca günde iki kez 10 mg tofasitinib alan hastalarda influenza ve pnömonokokal polisakkarit aşıları ile yapılan ayrı bir aşı çalışmasında da yine benzer sonuçlar alınmıştır.

RA hastalarında, günde iki kez 5 mg tofasitinib veya plasebo ile 12 haftalık tedavi başlatılmadan 2 ila 3 hafta öncesinde canlı atenüe bir herpes virüs aşısı ile immünize edilmiş daha önce MTX kullanan hastalar üzerinde kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 6. haftada hem tofasitinib ve hem de plasebo ile tedavi edilen hastalarda VZV'ye humoral ve hücreyel yanıtlara dair kanıtlar görülmüştür. Bu yanıtlar 50 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerde gözlemlenmiş olanlara benzerdir. Geçmişte varisella enfeksiyonu öyküsü ve başlangıç seviyesinde anti-varisella antikorunu bulunmayan bir hastada aşılama 16 gün sonra varisellanın aşı suşunun yayılımı gözlenmiştir. Tofasitinib tedavisi kesilmiş ve hasta standart antiviral ilaç tedavisi sonrası iyileşmiştir. Bu hasta daha sonra aşıya gecikmiş olsa da sağlam, humoral ve hücreyel bir yanıt vermiştir (bkz. bölüm 4.4).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Romatoid artrit

Tofasitinib film kaplı tabletin etkililik ve güvenliliği, 18 yaşından büyük ve Amerikan Romatoloji Derneğinin kriterlerine göre aktif RA tanısı konmuş hastaların dahil olduğu 6 randomize, çift-kör, çok merkezli klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Tablo 4'te çalışma tasarımına ve popülasyonun özelliklerine dair bilgiler bulunmaktadır.

Tablo 4: RA 'lı hastalarda günde iki defa 5 mg ve 10 mg tofasitinib dozlarının faz 3 klinik çalışmaları

Çalışmalar	Çalışma I (ORAL Solo)	Çalışma II (ORAL Sync)	Çalışma III (ORAL Standard)	Çalışma IV (ORAL Scan)	Çalışma V (ORAL Step)	Çalışma VI (ORAL Start)	Çalışma VII (ORAL Strategy)
Popülasyon	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naif ^a	MTX-IR
Kontrol	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	MTX	MTX, ADA
Önceki tedavi	Yok ^b	csDMARD'lar	MTX	MTX	MTX	Yok ^b	3 Paralel kollu: <ul style="list-style-type: none"> • Tofasitinib monoterapi • Tofasitinib +MTX • ADA+MTX
Önemli özellikler	Mono terapi	Çeşitli csDMARD'lar	Aktif kontrol (ADA)	X-Ray	TNFi-IR	Monoterapi, Aktif komperatör (MTX), X-Ray	MTX'li ve MTX'siz tofasitinibin MTX'li ADA ile karşılaştırılması
Tedavi alan hasta sayısı)	610	792	717	797	399	956	1,146
Toplam çalışma süresi	6 ay	1 yıl	1 yıl	2 yıl	6 ay	2 yıl	1 yıl
Koprimer etkililik sonlanım noktası ^c	3. ay: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) <2,6	6. ay: ACR20 DAS28-4(ESR) <2,6 3. ay: HAQ-DI	6. ay: ACR20 DAS28-4(ESR) <2,6 3. ay: HAQ-DI	6. ay: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) <2,6 3. ay: HAQ-DI	3. ay: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) <2,6	6. ay: mTSS ACR 70	6. ay: ACR50

Günde 2 kez 5 mg veya 10 mg Tofasitinib için zorunlu plasebo kurtarma	3. ay	6. ay (3. ay'da tofasitinibekıyasla şiş ve hassas eklem sayısında <math><20\%</math> gelişme görünen plasebo denekleri)	3. ay	NA	NA
-----------------------------------------------------------------------	-------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	----	----

- ≤ 3 haftalık dozlar (MTX-naif).
- Antimalariyalere izin verilmiştir.
- Koprimer sonlanım noktaları: mTSS'de başlangıç noktasından ortalama değişim; ACR20 veya ACR70 cevabını başaran hasta oranı; HAQ-DI'de başlangıç noktasından ortalama değişim; DAS28-4(ESR) $< 2,6$ (remisyon) cevabını başaran hasta oranı. mTSS= modifiye total sharp skoru, ACR20(70)=Amerikan Romatoloji Cemiyeti Romatoloji iyileşme ≥ 20 (≥ 70), DAS28=Hastalık aktivite skoru 28 eklem, ESR=Eritrosit Sedimentasyon Hızı, HAQ-DI=Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi, DMARD=hastalık modifiye edici antiromatik ilaçlar IR=yetersiz yanıt, csDMARD=konvansiyonel sentetik DMARD, TNFi=tümör nekrozu faktörü inhibitörü, NA=bulunmamaktadır, ADA=adalimumab, MTX=metotreksat

Klinik yanıt

ACR yanıtı

ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start ve ORAL Strategy çalışmalarında ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıtları alınan tofasitinib ile tedavi gören hastaların yüzdeleri tablo 5'te verilmiştir. Tüm çalışmalarda, günde iki kez 5 mg veya 10 mg tofasitinib ile tedavi gören hastalarda plasebo (veya ORAL Start çalışmasında MTX) ile tedavi edilen hastalara göre 3 ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıt oranları görülmüştür.

ORAL Strategy süreci boyunca günde iki kez 5 mg tofasitinib+ MTX'e verilen yanıt, 40 mg adalimumab + MTX'e verilen yanıt ile karşılaştırıldığında sayısal olarak benzer olup, her ikisi de günde iki kez 5 mg tofasitinibe verilen yanıtın sayısal olarak daha fazladır.

Tedavinin etkisi hastalarda romatoid faktör durumu, yaş, cinsiyet, ırk veya hastalık statüsünden bağımsız olarak benzerdir. Klinik yanıtı kadar geçen süre kısadır (ORAL Solo, ORAL Sync ve ORAL Step çalışmalarında 2. hafta) ve yanıtın büyüklüğü tedavinin süresi ile iyileşmeyi sürdürmüştür. Günde iki kez 5 mg veya 10 mg tofasitinib ile tedavi gören hastalardaki genel ACR yanıtı için olduğu gibi, ACR yanıtının bileşenlerinin her biri aşağıdakiler de dahil olmak üzere başlangıçtan itibaren istikrarlı olarak iyileşmiştir: tüm çalışmalarda plasebo artı MTX veya diğer DMARD'lar alan hastalara kıyasla hassas ve şiş eklem sayıları; hasta ve hekim global değerlendirmesi, engellilik indeks skorları; ağrı değerlendirmesi ve CRP.

Tablo 5: ACR yanıtı elde edilen hastaların oranı (%)

ORAL Solo: DMARD yetersiz yanıt verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo N=122	Günde iki kez 5 mg tofositinib monoterapi N=241	Günde iki kez 10 mg tofositinib monoterapi
ACR20	3. ay	26	60***	65***
	6. ay	NA	69	71
ACR50	3. ay	12	31***	37***
	6. ay	NA	42	47
ACR70	3. ay	6	15*	20***
	6. ay	NA	22	29

ORAL Sync: DMARD yetersiz yanıt verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo + DMARD(s) N=158	Günde iki kez 5 mg tofositinib + DMARD(s) N=312	Günde iki kez 10 mg tofositinib + DMARD(s) N=315
ACR20	3. ay	27	56***	63***
	6. ay	31	53***	57***
	12. ay	NA	51	56
ACR50	3. ay	9	27***	33***
	6. ay	13	34***	36***
	12. ay	NA	33	42
ACR70	3. ay	2	8**	14***
	6. ay	3	13***	16***
	12. ay	NA	19	25

ORAL Standard: MTX yetersiz yanıt verenler					
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo N=105	Günde iki kez tofositinib + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
ACR20			5 mg	10 mg	
	3. ay	26	59***	57***	56***
	6. ay	28	51***	51***	46**
	12. ay	NA	48	49	48
ACR50	3. ay	7	33***	27***	24***
	6. ay	12	36***	34***	27**
	12. ay	NA	36	36	33
ACR70	3. ay	2	12**	15***	9*
	6. ay	2	19***	21***	9*
	12. ay	NA	22	23	17
ORAL Scan: MTX yetersiz yanıt verenler					

Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo + MTX N=156	Günde iki kez 5 mg tofasitinib+ MTX N=316	Günde iki kez 10 mg tofasitinib+ MTX N=309
ACR20	3. ay	27	55***	66***
	6. ay	25	50***	62***
	12. ay	NA	47	55
	24. ay	NA	40	50
ACR50	3. ay	8	28***	36***
	6. ay	8	32***	44***
	12. ay	NA	32	39
	24. ay	NA	28	40
ACR70	3. ay	3	10**	17***
	6. ay	1	14***	22***
	12. ay	NA	18	27
	24. ay	NA	17	26

ORAL Step: TNF inhibitör yetersiz yanıt verenler

Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo + MTX N=132	Günde iki kez 5 mg tofasitinib + MTX N=133	Günde iki kez 10 mg tofasitinib + MTX N=134
ACR20	3. ay	24	41*	48***
	6. ay	NA	51	54
ACR50	3. ay	8	26***	28***
	6. ay	NA	37	30
ACR70	3. ay	2	14***	10*
	6. ay	NA	16	16

ORAL Start: MTX-naif

Sonlanım noktası	Zaman	MTX N=184	Günde iki kez 5 mg tofasitinib monoterapi N=370	Günde iki kez 10 mg tofasitinib monoterapi N=394
ACR20	3. ay	52	69***	77***
	6. ay	51	71***	75***
	12. ay	51	67**	71***
	24. ay	42	63***	64***
ACR50	3. ay	20	40***	49***
	6. ay	27	46***	56***
	12. ay	33	49**	55***
	24. ay	28	48***	49***
ACR70	3. ay	5	20***	26***
	6. ay	12	25***	37***
	12. ay	15	28**	38***
	24. ay	15	34***	37***

ORAL Strategy: MTX yetersiz yanıt verenler

Sonlanım noktası	Zaman	Günde iki kez 5 mg tofasitinib N=384	Günde iki kez 5 mg tofasitinib + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	3. ay	62,5	70,48†	69,17

	6. ay	62,84	73,14†	70,98
	12. ay	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. ay	31,51	40,96†	37,31
	6. ay	38,28	46,01†	43,78
	12. ay	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. ay	13,54	19,41†	14,51
	6. ay	18,23	25†	20,73
	12. ay	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

***p<0,0001 plasebo oranı (ORAL Start için MTX'e oranı)

†p<0,05- ORAL Strategy için 5 mg tofasitinibe karşı 5 mg tofasitinib + MTX (çoklu karşılaştırma ayarı olmayan normal p değerleri)

QOW=her bir sonraki hafta

N=analiz edilen hasta sayısı

ACR20/50/70= Amerikan Romatoloji Koleji ≥%20, %50, %70 gelişim

NA=bulunmamaktadır.

MTX=metotreksat

DAS28-4(ESR) yanıtı

Faz 3 çalışmalarındaki hastaların başlangıçtaki ortalama Hastalık Aktivite Skoru (DAS28-4[ESR]) 6,1-6,7'dir. Başlangıçtan itibaren, DAS28-4(ESR) açısından 3. ayda plasebo ile tedavi edilen hastalara (0,7-1,1) kıyasla günde 2 kere 5 mg ve 10 mg dozları ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 1,8-2,0 ve 1,9-2,2'lik anlamlı düşüşler gözlenmiştir.

ORAL Step, ORAL Sync ve ORAL Standard çalışmalarında bir DAS28 klinik düzelmesi (DAS28-4(ESR) <2,6) görülen hastaların oranı tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: 3. ve 6. aylarda DAS28-4(ESR) <2,6 oranında düzelmeye görülen gönüllülerin sayısı (%)

	Zaman Noktası	N	%
ORAL Step: TNF İnhibitörüne Yetersiz Yanıt Verenler			
Günde 2 Kez 5 mg Tofasitinib + MTX	3. ay	133	6
Günde 2 Kez 10 mg Tofasitinib + MTX	3. ay	134	8*
Plasebo + MTX	3. ay	132	2
ORAL Sync: DMARD'a Yetersiz Yanıt Verenler			
Günde 2 Kez 5 mg Tofasitinib	6. ay	312	8*
Günde 2 Kez 10 mg Tofasitinib	6. ay	315	11***
Plasebo	6. ay	158	3
ORAL Standard: MTX'e Yetersiz Yanıt Verenler			
Günde 2 Kez 5 mg Tofasitinib + MTX	6. ay	198	6*
Günde 2 Kez 10 mg Tofasitinib + MTX	6. ay	197	11***
40 mg Adalimumab SC QOW + MTX	6. ay	199	6*
Plasebo + MTX	6. ay	105	1

Plaseboya karşılık *p <0,05, ***p<0,0001, SC=deri altı, QOW=iki haftada bir, N=analiz edilen gönüllülerin sayısı, DAS28=Hastalık Aktivite Ölçeği 28 eklem, ESR=Eritrosit Sedimentasyon Hızı.

Radyografik yanıt

ORAL Scan ve ORAL Start çalışmalarında, yapısal eklem hasarının ilerlemesinin inhibisyonu radyolojik olarak değerlendirilmiş ve mTSS ve bileşenleri, erozyon skoru ve eklem boşluğu

daralması (JSN) skorunda 6. ve 12. aylarda başlangıçtan itibaren ortalama değışiklik olarak ifade edilmiştir.

ORAL Scan çalışmasında, günde 2 kez 10 mg tofasitinib artı daha önce MTX kullanımı ile yapısal hasarın ilerlemesinin inhibisyonu 6. ve 12. aylarda plasebo artı MTX'e kıyasla daha fazla olmuştur. Günde 2 kez 5 mg dozda uygulandığında, tofasitinib artı MTX yapısal hasarın ortalama ilerlemesi üzerinde (istatistiksel olarak anlamlı değildir) benzer etkiler göstermiştir. Erozyon ve JSN skorlarının analizi genel sonuçlar ile uyumludur.

Plasebo artı MTX grubunda, 6. ayda hastaların %78'inde radyolojik olarak ilerleme görülmezken (mTSS'de 0,5'e eşit veya bundan az değışiklik) günde 2 kez 5 veya 10 mg tofasitinib (artı MTX) ile tedavi edilen hastalarda bu oranlar sırasıyla %89 ve %87 olmuştur (her ikisi de plasebo artı MTX'e karşı anlamlıdır).

ORAL Start çalışmasında, tofasitinib monoterapisi sonucunda tablo 7'de görüldüğü gibi 6. ve 12. aylarda MTX'e kıyasla yapısal hasarın ilerlemesinde anlamlı olarak daha yüksek oranda inhibisyon görülmüş ve bu inhibisyon 24. ayda da muhafaza edilmiştir. Erozyon ve JSN skoru analizleri genel sonuçlar ile uyumludur.

MTX grubunda, 6. ayda hastaların %70'i radyolojik ilerleme yaşamazken bu oran günde 2 kez 5 veya 10 mg tofasitinib ile tedavi gören hastalarda sırasıyla %83 ve %90 olmuştur ki bu oranların her ikisi de MTX'e kıyasla anlamlıdır.

Tablo 7: 6. ay ve 12. aydaki radyografik değışiklikler

ORAL Scan: MTX'e yetersiz yanıt verenler					
	Plasebo + MTX N=139 Ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 5 mg tofasitinib + MTX N=277 Ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 5 mg tofasitinib + MTX plasebodan ortalama fark ^b (GA)	Günde iki kez 10 mg tofasitinib + MTX N=290 ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 10 mg tofasitinib + MTX plasebodan ortalama fark ^b (GA)
mTSS ^c					
Başlangıç	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. Ay	0,5 (2)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7, 0)	0,1 (2)	-0,4 (-0,8, 0)
12. Ay	1 (3,9)	0,3 (3)	-0,6 (-1,3, 0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5, -0,2)

ORAL Start: MTX ile tedavi görmemiş hastalar					
	MTX N=168 Ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 5 mg tofasitinib N=344 ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 5 mg tofasitinibin MTX'ten ortalama fark ^d (GA)	Günde iki kez 10 mg tofasitinib N=368 ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 10 mg tofasitinibin MTX'ten ortalama fark ^d (GA)
mTSS ^c					
Başlangıç	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
6. Ay	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1, -0,3)	0 (1,2)	-0,8 (-1,2, -0,4)
12. Ay	1,3 (3,7)	0,4 (3)	-0,9 (-1,4, -0,4)	0 (1,5)	-1,3 (-1,8, -0,8)

^a SD = Standart Sapma

^b En küçük kareler arasındaki fark tofasitinib eksi plasebo manasına gelmektedir (%95 GA = %95 güven aralığı)

^c 6. ay ve 12. ay verileri başlangıçtan itibaren ortalama değişiktir.

^d En küçük kareler arasındaki fark tofasitinib eksi MTX manasına gelmektedir (%95 GA = %95 güven aralığı)

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilgili sonuçlarımlar

HOQ-DI ile ölçüldüğü gibi, tofasitinib, tek başına veya MTX ile kombinasyon halinde fiziksel fonksiyonda iyileşmeler göstermiştir. Günde iki kez 5 veya 10 mg tofasitinib alan hastalarda 3. ayda (ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard ve ORAL Step çalışmaları) ve 6. ayda (ORAL Sync ve ORAL Standard çalışmaları) plaseboya kıyasla fiziksel fonksiyon açısından başlangıçtan itibaren anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme görülmüştür. Günde iki kez 5 veya 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ORAL Solo ve ORAL Sync çalışmalarında daha 2. haftada fiziksel fonksiyon açısından plaseboya kıyasla daha fazla iyileşme görülmüştür. ORAL Standard, ORAL Step ve ORAL Sync çalışmalarında HAQ-DI açısından başlangıçtan itibaren değişiklikler tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8: 3. ayda başlangıçtan itibaren HAQ-DI’deki ortalama LS değişikliği

Plasebo + MTX	Günde iki kez 5 mg tofasitinib + MTX	Günde iki kez 10 mg tofasitinib + MTX	40 mg Adalimumab QOW + MTX
ORAL Standard: MTX’e yetersiz yanıt verenler			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,5***
ORAL Step: TNF inhibitörüne yetersiz yanıt verenler			
N=118	N=117	N=125	Geçersiz
-0,18	-0,43***	-0,46***	Geçersiz
Plasebo + DMARD(s)	Günde iki kez 5 mg tofasitinib + DMARD(s)	Günde iki kez 10 mg tofasitinib + DMARD(s)	
ORAL Sync: DMARD’a yetersiz yanıt verenler			
N=147	N=292	N=292	Geçersiz
-0,21	-0,46***	-0,56***	Geçersiz

*** p<0,0001, tofasitinib’e karşılık plasebo + MTX, LS = en küçük kareler, N = hastaların sayısı, QOW = iki haftada bir, HAQ-DI = Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi Kısa Sağlık Anket Formu (SF-36) ile değerlendirilmiştir. Günde iki kez 5 veya 10 mg tofasitinib alan hastalarda ORAL Solo, ORAL Scan ve ORAL Step çalışmalarında 3. ayda 8 alanın tümünün yanı sıra Fiziksel Bileşen Özeti ve Zihinsel Bileşen Özeti skorlarında plaseboya göre başlangıca kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme görülmüştür. ORAL Scan çalışmasında, tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ortalama SF-36 düzelmeleri 12. aya kadar korunmuştur.

Yorgunluktaki azalma tüm çalışmalarda 3. ayda Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi-Yorgunluk (FACIT-F) ölçeği ile değerlendirilmiştir. Günde iki kez 5 veya 10 mg tofasitinib alan hastalar yorgunluk açısından 5 çalışmanın tümünde plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme göstermiştir. ORAL Standard ve ORAL Scan çalışmalarında, FACIT-F skorlarındaki ortalama iyileşmeler tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda 12. aya kadar korunmuştur.

Uykudaki iyileşme tüm çalışmalarda 3. ayda Tıbbi Sonlanımlar Çalışması Uyku (MOS-Uyku) ölçütünün Uyku Problemleri indeksi I ve II özet ölçekleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Günde iki kez 5 veya 10 mg tofasitinib alan hastalar ORAL Sync, ORAL Standard ve ORAL Scan çalışmalarında her iki ölçekte plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme göstermiştir. ORAL Standard ve ORAL Scan çalışmalarında, her iki ölçekteki ortalama iyileşmeler tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda 12. aya kadar korunmuştur.

Klinik yanıtların devamlılığı

Etkinin devamlılığı iki yıla kadar süren devamlılık çalışmalarındaki ACR20, ACR50, ACR70 yanıt oranları ile değerlendirilmiştir. Ortalama HAQ-DI ve DAS28-4(ESR)'deki değişiklikler tofasitinib ile tedavi gören her iki grupta da çalışmaların sonuna kadar korunmuştur.

Tofasitinib tedavisinin etkililiğinin 7 yıla kadar kalıcılığına dair kanıtlar, biri devam eden, biri de tamamlanmış olan açık etiketli, uzun dönem takip çalışmalarının verileri ile de gösterilmiştir.

Uzun dönem kontrollü güvenlilik verileri

ORAL gözetim çalışması (A3921133), en az bir ek kardiyovasküler risk faktörü (KV risk faktörleri: mevcut sigara kullanımı, hipertansiyon tanısı, diabetes mellitus, prematür koroner kalp hastalığı öyküsü, revaskülarizasyon prosedürü öyküsü dahil olmak üzere koroner arter hastalığı öyküsü, koroner arter bypass greftleme, miyokardiyal enfarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyak arrest, kararsız angina, akut koroner sendrom ve nodüller, Sjögren sendromu, kronik hastalık anemisi, pulmoner belirtiler gibi RA ile ilişkilendirilen ekstra artiküler hastalığın varlığı) görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4362), randomize, aktif kontrollü, ruhsat onayı sonrası güvenlilik surveyans çalışmasıdır. Hastaların çalışma başlangıcında stabil dozda metotreksat kullanmaları gerekmektedir, çalışma süresince doz ayarlamasına izin verilmiştir.

Hastalar, açık etiketli olmak üzere günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib veya bir TNF inhibitörü (TNF inhibitörü, haftada bir kez 50 mg etanersept veya iki haftada bir 40 mg adalimumab) almak üzere 1:1:1 oranla randomize edilmiştir. Eş primer sonlanım noktaları, NMSC hariç malignite ve major kardiyovasküler advers olaylardır (MACE). Sonlanım noktalarının kümülatif insidansı ve istatistik değerlendirmesi körleştirilmiştir. Çalışma, en az 1500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektiren olay ile güçlendirilen bir çalışmadır. Günde iki kez 10 mg tofasitinib çalışma tedavisi sonlandırılmış ve hastalara, doza bağlı venöz tromboembolik olay (VTE) bulguları nedeniyle günde iki kez 5 mg tofasitinib tedavisine başlanmıştır.

Çalışma kombine tofasitinib dozlarının TNF inhibitörleri ile birincil karşılaştırması için non-inferiyorite kriterini karşılamamıştır. Çünkü HR için %95 GA'nın üst sınırı, karar verilmiş MACE ve NMSC harici maligniteler için önceden belirlenmiş non-inferiyorite kriteri olan 1,8'i aşmıştır.

Her bir randomize tedavi kolu için MACE, miyokardiyal enfarktüsü, NMSC harici maligniteler, akciğer kanseri ve lenfoma nihai sonuçlar aşağıda verilmiştir. VTE, ciddi enfeksiyonlar ve mortalite için ara güvenlilik analiz (2019) sonuçları sağlanmıştır.

MACE (miyokardiyal enfarktüsü dahil)

TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüsünde artış gözlenmiştir.

Tablo 9: MACE ve miyokardiyal enfarktüsü için insidans ve risk oranları

	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	Günde iki kez 10 mg tofasitinib ^a	Bütün tofasitinibler ^b	TNF inhibitörü (TNFi)
MACE^c				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	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 GA) karşı TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Ölümcül MI^c				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	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 GA) karşı TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Ölümcül olmayan MI^c				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	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 GA) karşı TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Günde iki kere 10 mg tofasitinib tedavi grubu, bir çalışma değişikliği sonucu günde iki kere 10 mg tofasitinibten günde iki kere 5 mg tofasitinibe geçen hastalardaki verileri içerir.

^b Kombine günde iki kere 5 mg tofasitinib ve günde iki kere 10 mg tofasitinib.

^c Tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra 60 gün içerisinde meydana gelen olaylara dayanır.

Kısaltmalar: MACE = major advers kardiyovasküler olaylar, MI = miyokardiyal enfarktüsü, TNF = tümör nekroz faktörü, IR = insidans oranı, HR = risk oranı, GA = güven aralığı,

MI (ölümcül ve ölümcül olmayan) gelişimi için aşağıdaki tahmin edilebilir faktörler geriye doğru seçim ile çok değişkenli Cox modeli kullanılarak tanımlanmıştır: yaş \geq 65 yıl, erkek, mevcut veya geçmişte sigara kullanımı, diyabet öyküsü ve koroner arter hastalığı öyküsü (miyokardiyal enfarktüsü, koroner kalp hastalığı, stabil angina pectoris veya koroner arter prosedürlerini içerir) (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Maligniteler

TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda NMSC harici malignitelerde özellikle akciğer kanseri ve lenfomada artış gözlenmiştir.

Tablo 10: NMSC harici maligniteler için indisans ve tehlike oranları^a

	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	Günde iki kez 10 mg tofasitinib ^b	Bütün tofasitinibler ^c	TNF inhibitörü (TNFi)
NMSC harici maligniteler				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	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 GA) karşı TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Akciğer Kanseri				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	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 GA) karşı TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Lenfoma				

IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	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 GA) karşı TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra meydana gelen olaylara dayanır.

^b Günde iki kez 10 mg tofasitinib tedavi grubu, bir çalışma değişikliği sonucu günde iki kez 10 mg tofasitinibten günde iki kez 5 mg tofasitinibe geçen hastalardaki verileri içerir.

^c Kombine günde iki kez 5 mg tofasitinib ve günde iki kez 10 mg tofasitinib.

Kısaltmalar NMSC = melanoma olmayan cilt kanseri, TNF = tümör nekroz faktörü, IR = insidans oranı, HR = risk oranı, GA = güven aralığı

NMSC harici malignitelerin gelişimi için aşağıdaki tahmin edilebilir faktörler geriye doğru seçim ile çok değişkenli Cox modeli kullanılarak tanımlanmıştır: yaş \geq 65 yıl ve mevcut veya geçmişte sigara kullanımı (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Venöz tromboembolizm (VTE)

Çalışma A3921133'ün ara analizinde, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda artan ve doza bağlı VTE insidansı gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu olayların çoğunluğu ciddidir ve bazı PE olguları da ölümlü sonuçlanmıştır. Günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için PE insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yılında sırasıyla 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) ve 0,09 (0,02-0,26)'dur. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında PE risk oranı (HR), günde iki kez 10 mg tofasitinib için 5,96 (1,75-20,33) ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için 2,99 (0,81-11,06)'dur. Günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için DVT insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yılında sırasıyla 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) ve 0,18 (0,07-0,39)'dir. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında DVT HR, günde iki kez 10 mg tofasitinib için 2,13 (0,80-5,69) ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için 1,66 (0,60-4,57)'dir.

Mortalite

Çalışma A3921133'ün ara analizinde, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda son tedaviden sonraki 28 gün içerisinde artan mortalite gözlenmiştir. İnsidans oranları (%95 GA) günde iki kez 10 mg tofasitinib için 0,89 (0,59-1,29), günde iki kez 5 mg tofasitinib için 0,57 (0,34-0,89) ve TNF inhibitörleri için 0,27 (0,12-0,51)'dir. Risk oranları (HR) (%95 GA) ise TNF inhibitörlerine karşı günde iki kez 10 mg tofasitinib için 3,28 (1,55-6,95) ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için 2,11 (0,96-4,67)'dir. Mortalite temelde kardiyovasküler olay, enfeksiyon ve malignite kaynaklıdır.

Son tedaviden sonraki 28 gün içerisinde kardiyovasküler mortalite için her 100 hasta yılında insidans oranları (%95 GA), günde iki kez 10 mg tofasitinib için 0,45 (0,24-0,75), günde iki kez 5 mg tofasitinib için 0,24 (0,10-0,47) ve TNF inhibitörleri için 0,21 (0,08-0,43)'dir. İnsidans hızı oranı (IRR) (%95 GA) ise TNF inhibitörlerine karşı günde iki kez 10 mg tofasitinib için 2,12 (0,80-6,20) ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için 1,14 (0,36-3,70)'dür.

Son tedaviden sonraki 28 gün içerisinde ölümcül enfeksiyonlar için her 100 hasta yılında insidans oranları (%95 GA) günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için sırasıyla 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) ve 0,06 (0,01-0,22)'dir. IRR (%95 GA) ise TNF inhibitörlerine karşı günde iki kez 10 mg tofasitinib için 3,70 (0,71-36,5) ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için 3,00 (0,54-30,4)'dür.

Ciddi enfeksiyonlar

Ara analizde ölümcül olmayan ciddi enfeksiyonlar için her 100 hasta yılında insidans oranları (%95 GA) günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri

için sırasıyla 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) ve 2,79 (2,28-3,39)'dur. Çalışma A3921133'te ciddi (ölümcül ve ölümcül olmayan) enfeksiyon riski, daha genç hastalara kıyasla 65 yaşın üzerindeki hastalarda daha da artmıştır.

Psoriatik artrit

Tofasitinib film kaplı tabletin etkililiği ve güvenliliği aktif PsA (≥ 3 şiş eklem ≥ 3 hassas eklem) hastası erişkinlerde yapılan 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalarda tarama viziti sırasında aktif plak psoriasis olması gerekiyordu. Her iki çalışma için de birincil sonlanım noktaları ACR20 yanıt oranı idi ve 3. ayda HAQ-DI skorunda başlangıca göre değişim olmuştur.

PsA-I (OPAL BROADEN) çalışması daha önce csDMARD tedavisine (hastaların %92,7'sinde MTX) yanıtı yetersiz olan (etkisizlik ya da intolerans nedeniyle) 422 hastayı değerlendirmiştir. Bu çalışmadaki hastaların %32,7'si daha önce 1'den fazla csDMARD ya da 1 csDMARD ve bir hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) tedavisine yetersiz yanıt vermiştir. OPAL BROADEN çalışmasına daha önce TNF inhibitörü ile tedavi gören hastalar alınmamıştır. Tüm hastaların eş zamanlı olarak bir csDMARD kullanması gerekmektedir. Hastaların %83,9'u eş zamanlı MTX, hastaların %9,5'i eş zamanlı sulfasalazin ve hastaların %5,7'si eş zamanlı leflunomid almışlardır. Medyan PsA hastalık süresi 3,8 yıldır. Başlangıçta, hastaların %79,9'unda ve %56,2'sinde sırasıyla entezit ve daktilit vardır. Tofasitinib almaya randomize edilen hastalar 12 ay süreyle günde iki kez 5 mg tofasitinib ya da günde iki kez 10 mg tofasitinib almışlardır. Plasebo almaya randomize edilen hastalar 3. ayda kör tedavi olarak günde iki kez 5 mg tofasitinib ya da 10 mg tofasitinib almaya başlamışlardır ve 12. aya kadar devam etmişlerdir. Adalimumab almaya randomize edilen hastalar (aktif kontrol kolu) adalimumabı subkutan uygulama ile 12 ay boyunca her iki haftada bir 40 mg olarak almışlardır.

PsA-II (OPAL BEYOND) çalışması etkisizlik ya da intolerans nedeniyle bir TNF inhibitörünü bırakan 394 hastayı değerlendirmiştir. Hastaların %36'sı daha önce birden fazla biyolojik DMARD'a yetersiz yanıt vermiştir. Tüm hastaların eş zamanlı olarak 1 csDMARD kullanması gerekmiştir. Hastaların %71,6'sı eş zamanlı MTX kullanırken %15,7'si eş zamanlı sulfasalazin ve %8,6'sı eş zamanlı leflunomid kullanmıştır. Medyan PsA hastalık süresi 7,5 yıldır. Başlangıçta hastaların %80,7 ve %49,2'sinde sırasıyla entezit ve daktilit vardır. Tofasitinib almaya randomize edilen hastalar 6 ay süreyle günde iki kez 5 mg tofasitinib ya da günde iki kez 10 mg tofasitinib almışlardır. Plaseboya randomize edilen hastalar 3. ayda kör tedavi olarak günde iki kez 5 mg tofasitinib ya da günde iki kez 10 mg tofasitinib almaya başlamış ve 6. aya kadar devam etmişlerdir.

Belirti ve semptomlar

3. ayda ACR20 yanıt kriterleri ile yapılan değerlendirmede plasebo ile karşılaştırıldığında tofasitinib ile tedavi bazı PsA belirti ve bulgularında anlamlı iyileşmelere yol açmıştır. Değerlendirilen önemli sonlanım noktaları için etkililik sonuçları Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11: OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND çalışmalarında klinik yanıt elde edilen PsA hastalarının oranı (%) ve başlangıca göre ortalama değişiklik

Tedavi grubu	Geleneksel sentetik DMARD'a yetersiz yanıt verenler ^a (TNFi-Naif)			TNFi'ye yetersiz yanıt verenler ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Plasebo	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	40 mg Adalimumab SC q2W	Plasebo	Günde iki kez 5 mg tofasitinib
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. ay	%33	%50 ^{d,*}	%52*	%24	%50 ^{d,***}
6. ay	NA	%59	%64	NA	%60
12. ay	NA	%68	%60	-	-
ACR50					
3. ay	%10	%28 ^{e,**}	%33 ^{***}	%15	%30 ^{e,*}
6. ay	NA	%38	%42	NA	%38
12. ay	NA	%45	%41	-	-
ACR70					
3. ay	%5	%17 ^{e,*}	%19*	%10	%17
6. ay	NA	%18	%30	NA	%21
12. ay	NA	%23	%29	-	-
ΔLEI ^f					
3. ay	-0,4	-0,8	-1,1*	-0,5	-1,3*
6. ay	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. ay	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. ay	-2	-3,5	-4	-1,9	-5,2*
6. ay	NA	-5,2	-5,4	NA	-6
12. ay	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. ay	%15	%43 ^{d,***}	%39 ^{**}	%14	%21
6. ay	NA	%46	%55	NA	%34
12. ay	NA	%56	%56	-	-

3. ayda aktif tedavi ile plasebo karşılaştırması için *Nominal p≤0,05, **Nominal p<0,001; ***Nominal p<0,0001.

Kısaltmalar: BSA=Vücut yüzey alanı; ΔLEI=Leeds Entezit İndeksinde başlangıca göre değişiklik, ΔDSS=Daktilit Şiddeti Skorunda başlangıca göre değişiklik; ACR20/50/70=Amerikan Romatoloji Derneği ≥%20, %50, %70 iyileşme; csDMARD=geleneksel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; N=randomize edilen ve tedavi edilen hastaların sayısı; NA=Plasebo alan hastaların günde iki kez tofasitinib 5 mg ya da tofasitinib 10 mg olarak devam etmeleri nedeniyle 3. aydan sonrası için plasebo tedavisi verileri mevcut olmadığından geçerli değildir. SC q2w=2 haftada bir subkutan, TNFi=tümör nekroz faktörü inhibitörü, PASI=Psoriasis Alanı ve Şiddeti İndeksi, PASI75=≥ PASI'de %75 iyileşme.

^a Etkisizlik ve/veya intolerans nedeniyle en az 1 csDMARD'a yetersiz yanıt

^b Etkisizlik ve/veya intolerans nedeniyle en az 1 TNFi'ye yetersiz yanıt.

^c OPAL BEYOND çalışmasının süresi 6 aydır.

^d Önceden belirlenmiş azalan aşamalı değerlendirme testi işlemine göre global olarak p≤0,05 istatistiksel anlamlılığa ulaştı.

^e ACR ailesi (ACR50 ve ACR70) içinde global olarak p≤0,05 istatistiksel anlamlılığa ulaştı.

^f Başlangıç skoru >0 olan hastalar için.

^g Başlangıç BSA skoru ≥%3 ve PASI >0 olan hastalar için.

Hem TNF inhibitörü naif hem de TNF inhibitörüne yanıtı yetersiz olan ve günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda 3. ayda ACR20 yanıt oranları plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksektir. Yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç hastalık aktivitesi ve PsA alt grubu değerlendirmesi tofasitinibe yanıtındaki farklılıklarda belirleyici olmamıştır. Artrit mutilans ya da

aksiyel tutulumu olan hasta sayısı anlamlı bir değerlendirme yapabilmek için çok azdır. Plasebo ile karşılaştırıldığında her iki çalışmada da 2. hafta (başlangıç sonrası ilk değerlendirme) gibi erken bir dönemde günde iki kez 5 mg tofasitinib ile gözlenen ACR20 yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlıdır.

OPAL BROADEN çalışmasında 5 mg BID tofasitinib, adalimumab ve plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %26,2, %25,5 ve %6,7'si 3.ayda Minimal Hastalık Aktivitesi (MDA) yanıtına ulaşmıştır (5 mg BID tofasitinib ile plasebo arasındaki tedavi farkı %19,5 [%95 GA:9,9; 29,1]). OPAL BEYOND çalışmasında 5 mg BID tofasitinib ve plasebo ile tedavi edilen hastalar sırasıyla %22,9'u ve %14,5'i MDA yanıtına ulaşmasına rağmen, 5 mg BID tofasitinib nominal istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır (3. ayda plasebodan tedavi farkı %8,4 [%95 GA: -1; 17,8]).

Radyografik yanıt

OPAL BROADEN çalışmasında yapısal eklem hasarının progresyonu van der Heijde modifiye Toplam Sharp Skoru (mTSS) kullanılarak radyografik olarak değerlendirilmiştir ve radyografik progresyonu (başlangıca göre mTSS artışı 0,5'ten fazla) olan hastaların oranı 12. ayda değerlendirilmiştir. 12. ayda günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastaların %96'sında ve iki haftada bir subkutan olarak 40 mg adalimumab alan hastaların %98'inde radyografik progresyon (başlangıca göre mTSS artışı 0.5 ya da daha az) yoktur.

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

Fiziksel fonksiyonda iyileşme HAQ-DI ile ölçülmüştür. Günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalar 3. ayda plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca göre daha fazla iyileşme göstermişlerdir ($p \leq 0,05$) (bakınız tablo 10).

Tablo 10: OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND çalışmalarında PsA'da HAQ-DI başlangıca göre değişiklik

Tedavi Grubu	HAQ-DI başlangıca göre en küçük kareler ortalama değişikliği				
	Geleneksel sentetik DMARD'a yetersiz yanıt verenler ^a (TNFi-Naif)			TNFi'ye yetersiz yanıt verenler ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Plasebo	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	40 mg Adalimumab SC q2W	Plasebo	Günde iki kez 5 mg tofasitinib
N	104	107	106	131	129
3. ay	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38*	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. ay	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. ay	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

3. Ayda aktif tedavi ile plasebo karşılaştırması için * Nominal $p \leq 0,05$; ***Nominal $p < 0,0001$.

Kısaltmalar: DMARD hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; HAQ-DI=Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi; N=istatistiksel analizdeki toplam hasta sayısı; SC q2w=iki haftada bir subkutan uygulama TNFi=tümör nekroz faktörü inhibitörü

^a Etkisizlik ve/veya intolerans nedeniyle en az bir csDMARD'a yetersiz yanıt

^b Etkisizlik ve/veya intolerans nedeniyle en az bir TNFi'ye yetersiz yanıt.

^c Önceden belirlenmiş azalan aşamalı değerlendirme testi işlemine göre global olarak $p \leq 0,05$ istatistiksel anlamlılığa ulaştı.

OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND çalışmalarında 3. ayda HAQ-DI yanıt oranı (yanıt $\geq 0,35$ başlangıcından düşme olarak tanımlanır) günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalarda sırasıyla %53 ve %50 iken placebo alan hastalarda sırasıyla %31 ve %28 olup, 2 haftada bir subkutan olarak 40 mg adalimumab alan hastalarda ise %53'tür (sadece OPAL BROADEN).

Sağlık ile ilgili yaşam kalitesi SF-36v2 ile yorgunluk ise FACIT-F ile değerlendirilmiştir. OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND (nominal $p \leq 0,05$) çalışmalarındaki 3. ayda yapılan SF-36v2

fiziksel fonksiyon, SF-36v2 fiziksel bileşen özet skoru ve FACIT-F skoru değerlendirildiğinde günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalardaki iyileşme başlangıca göre plaseboya kıyasla daha iyidir. SF-36v2 ve FACIT-F'deki başlangıca göre düzelmeler 6. aya (OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND) ve 12. aya (OPAL BROADEN) kadar korunmuştur.

OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND ($p \leq 0,05$ değerinde) çalışmalarında; artrit ağrısında günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalar 2. haftadan (başlangıç sonrası ilk değerlendirime) 3. aya kadar plaseboya kıyasla daha büyük bir iyileşme (0-100 görsel analog skalada ölçüldüğü gibi) göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı diğer nadir juvenil idiopatik artrit tiplerinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt setinde tofasitinib üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma sorumluluğunu tecil etmiştir (pediyatrik kullanıma dair bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tofasitinibin farmakokinetik profili, hızlı emilim (tepe plazma konsantrasyonlarına 0,5-1 saat içinde erişilmektedir), hızlı eliminasyon (yaklaşık 3 saatlik yarı ömür) ve sistemik maruziyette doz ile orantılı artışlar ile karakterizedir. Günde iki kez uygulama sonrasında kararlı durum konsantrasyonlarına 24-48 saat içinde ihmal edilebilir birikme ile erişilmektedir.

Emilim:

Tofasitinib iyi bir şekilde absorbe edilmektedir ve oral biyoyararlanımı %74'tür. Tofasitinibin yüksek yağ içerikli bir yemek ile birlikte alınması, EAA'da herhangi bir değişikliğe neden olmazken, C_{maks} 'ın %32 oranında azaltmıştır. Klinik çalışmalarda, tofasitinib yemekten bağımsız olarak uygulanmıştır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra dağılım hacmi 87 L'dir. Kanda dolaşan tofasitinibin yaklaşık %40'ı plazma proteinlerine bağlanır. Tofasitinib, ağırlıklı olarak albümine bağlanmaktadır ve $\alpha 1$ -asit glikoproteine bağlanıyor gibi görünmemektedir. Tofasitinib, alyuvarlar ve plazma arasında eşit olarak dağılmaktadır.

Biyotransformasyon:

Tofasitinib, esas olarak CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir; CYP2C19'un minör bir katkısı vardır. İnsanlar üzerinde yapılan bir radyoaktif işaretleme çalışmasında, dolaşımdaki toplam radyoaktivitenin %65'inden fazlası değişmemiş etkin maddeye, geri kalan %35'i, her biri %8'den az radyoaktiviteye karşılık gelen 8 metabolite atfedilmiştir. Tüm metabolitler hayvan türlerinde gözlenmiştir ve JAK1/3 inhibisyonu için tofasitinibden 10 kat daha düşük bir güce sahip oldukları tahmin edilmektedir. İnsan örneklerinde stereo dönüşüm kanıtları tespit edilmemiştir. Tofasitinibin farmakolojik aktivitesi ana moleküle atfedilmiştir. *In vitro* ortamda tofasitinib MDR1 için bir substrat olmasına karşın meme kanseri direnç proteini (BCRP), OATP1B1/1B3 veya OCT1/2 için bir substrat inhibitör değildir.

Eliminasyon:

Tofasitinib için klirens mekanizmaları yaklaşık %70 hepatik metabolizma ve ana ilacın %30'unun böbrek yoluyla atılması şeklindedir.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Hastalardaki farmakokinetik

CYP enzimlerinin enzimatik aktivitesi RA hastalarında kronik inflamasyon dolayısıyla azalmaktadır. RA hastalarında, tofasitinibin oral klirensi zamanla değişmemektedir ki bu da tofasitinib ile tedavinin CYP enzim aktivitesini normalleştirmedigine işaret etmektedir.

RA hastaları üzerinde yapılan popülasyon PK analizi vücut ağırlığının aşırı uçlarında (40 kg, 140 kg) tofasitinibin sistemik maruziyetinin (EAA) 70 kg bir hastaninkine benzer (%5 dahilinde) olduğunu göstermiştir. 80 yaşındaki yaşlı hastaların EAA değerinin 55 yaş şeklindeki ortalamaya göre %5'ten düşük bir oranda daha az olduğu tahmin edilmiştir. Kadınların EAA değerinin erkeklere oranla %7 daha düşük olduğu öngörülmektedir. Mevcut veriler, Beyaz, Siyah ve Asyalı hastalar arasında tofasitinib EAA değeri açısından önemli farklar bulunmadığını göstermiştir. Vücut ağırlığı ve dağılım hacmi arasında, daha hafif hastalarda daha yüksek pik (C_{maks}) ve daha düşük dip (C_{min}) konsantrasyonlar ile sonuçlanan, neredeyse lineer bir ilişki gözlenmiştir. Ancak, bu fark klinik açıdan ilgili kabul edilmemiştir. Tofasitinibin EAA değeri açısından gönüllüler arasındaki değişkenlik (yüzde varyasyon katsayısı) yaklaşık %27 olarak tahmin edilmektedir.

Aktif PsA'lı hastalarda PK analizi popülasyonundan elde edilen sonuçlar RA hastalarından elde edilenler ile tutarlıdır.

Böbrek yetmezliği

Hafif (kreatinin klirensi 50-80 mL/dak), orta (kreatinin klirensi 30-49 mL/dak) ve şiddetli (kreatinin klirensi <30 mL/dak) böbrek yetmezliği olan bireylerde EAA değerinde, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında sırasıyla %37, %43 ve %123 oranında artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.2). Son evre böbrek yetmezliği (SEBY) olan bireylerde, diyalizin tofasitinib toplam klirensine katkısı göreceli olarak az olmuştur. 10 mg'lık tek bir dozu takiben, SEBY'li bireylerde diyaliz olmayan günlerde ölçülen konsantrasyonlara dayalı ortalama EAA normal böbrek fonksiyonu olan bireylere kıyasla yaklaşık %40 oranında daha yüksektir (%90 güven aralıkları: %1,5-95). Klinik çalışmalarda tofasitinib başlangıç kreatinin klirens seviyeleri (Cockroft-Gault denklemi ile tahmin edilen şekilde) 40 mL/dakikadan az olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif (Child Pugh A) ve orta derecede (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan bireylerde EAA değerinde, normal karaciğer fonksiyonuna sahip olan bireylerle karşılaştırıldığında sırasıyla %3 ve %65 oranında artış gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda, tofasitinib şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4), veya hepatit B ya da C için pozitif sonuç alınan hastalarda değerlendirilmemiştir.

İlaç etkileşimi

Tofasitinib CYP'ler için (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4) bir inhibitör veya indükleyici UGT'ler için (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ve UGT2B7) bir inhibitör değildir. Tofasitinib klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 veya MRP için bir inhibitör değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalarda, bağışıklık ve hematopoietik sistemlerde tofasitinibin farmakolojik özellikleri (JAK inhibisyonu) ile ilişkilendirilen etkiler gözlenmiştir. Klinik ile

ilişkilendirilebilecek dozlarda, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve lenfoma gibi immünoşüpresyondan kaynaklanan ikincil etkiler görülmüştür. Lenfoma 8 yetişkin maymunun 3'ünde klinik tofasitinib maruziyet seviyesinin 6 katında (insanlarda günde iki kez 5 mg dozunda bağlı olmayan EAA) görülmüştür ve klinik maruziyet seviyesinin 5 katında 14 genç maymunun hiçbirinde görülmemiştir. Lenfomalar için Hiç Advers Etki Gözlenmeyen Seviyede (NOAEL) maymunlarda maruziyet günde iki kez 5 mg veya 10 mg yaklaşık olarak klinik maruziyet seviyesinin 1 veya 0,5 katına eşittir. İnsanlara uygulanan dozların oldukça üzerinde olan dozlar ile ortaya çıkan diğer bulgular arasında karaciğer ve gastrointestinal sistemler üzerindeki etkiler yer almıştır.

Gen mutasyonları ve kromozomal aberasyonlara yönelik yapılan bir dizi in vitro ve in vivo testlerin bulgularına göre, tofasitinib mutajenik veya genotoksik değildir.

Tofasitinibin karsinojenik potansiyeli 6 aylık rasH2 transjenik fare ve 2 yıl süreli sıçan karsinojenite çalışmalarında değerlendirilmiştir. Tofasitinib günde iki kere 5 mg veya 10 mg dozlarda maruziyet seviyesinin 38 katı veya klinik maruziyet seviyesinin 19 katı kadar olan seviyelerde sıçanlarda karsinojenik değildir. Sıçanlarda benign testiküler interstisyel (Leydig) hücre tümörleri gözlenmiştir; sıçanlardaki benign Leydig hücre tümörleri insanlarda Leydig hücre tümörleri riski ile bağlantılı değildir. Hibernomalar (kahverengi yağ dokusunun malignitesi) günde iki kere 5 mg veya 10 mg dozlarda maruziyet seviyesinin 83 katı veya klinik maruziyet seviyesinin 41 katı seviyelerinde dişi sıçanlarda gözlenmiştir. Dişi sıçanlarda günde iki kere 5 mg veya günde iki kere 10 mg dozlarda klinik maruziyet seviyesinin 187 veya 94 katı seviyelerinde benign timomalar görülmüştür.

Tofasitinibin sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik olduğu ve sıçanlarda dişi fertilitasını (azalan gebelik oranı; corpora lutea, implantasyon yeri ve canlı fetüs sayılarında düşüş ve erken resorpsiyonlarda artış), partürisyonu ve peri/postnatal gelişimi etkilediği gösterilmiştir. Tofasitinibin erkek fertilitesi, sperm motilitesi veya sperm konsantrasyonu üzerinde bir etkisi yoktur. Tofasitinib, emziren sıçanların sütünde dozu takip eden 1 ila 8 saatte, serumdakilerin yaklaşık 2 katı konsantrasyonlarda atılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Kroskarmelloz sodyum (E468)
Magnezyum stearat (E572)

Film Kaplama: Opadry® II Beyaz (33G28523) aşağıdakileri içermektedir:

HPMC 2910 /Hipromelloz 6cP (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Makrogol/PEG3350
Triasetin (gliserol triasetat)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

56 film kaplı tablet içeren folyo / folyo blisterleri.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy/İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Faks: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2015/335

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2015
Ruhsat yenileme tarihi: 24.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ