

UYARI: CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MORTALİTE, MALİGNİTE, MAJOR KARDİOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MACE) VE TROMBOZ

CİDDİ ENFEKSİYONLAR

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalar, hastaneye yatış veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonlar geliştirme riskinde artış gösterirler (bkz. bölüm 4.4). Hastaların çoğu, bu enfeksiyonların gelişmesiyle birlikte eş zamanlı metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünoşüpresanlar almaktadır.

Eğer ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tofasitinibe ara veriniz.

Bildirilen enfeksiyonlar aşağıdakileri içerir:

- Pulmoner veya ekstrapulmoner hastalık ile ortaya çıkabilen aktif tüberküloz. Hastalar, tofasitinib kullanmadan önce ve tedavi sırasında latent tüberküloz için test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, tofasitinib kullanımından önce başlatılmalıdır.
- Kriptokokoz ve pnömositoz dahil invazif fungal enfeksiyonları. Invazif fungal enfeksiyonlu hastalarda enfeksiyon, lokalize yerine yayılmış invazif fungal enfeksiyon olarak kendini gösterir.
- Herpes zoster dahil olmak üzere bakteriyel, viral enjeksiyonlar ve fırsatçı patojenlerin sebep olduğu diğer enfeksiyonlar.

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

Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalarda olası tüberküloz gelişimi de dahil olmak üzere tofasitinib ile tedavi süresince ve tedaviden sonra belirti ve semptomların gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerine kıyasla günde 2 kez 5 mg tofasitinib veya günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı ölüm oranı daha yüksektir. RA ve PsA tedavisinde günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 4.2).

MALİGNİTELER

İnflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan tofasitinib 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 2 kez 5 mg veya günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek malignite (melanom dışı deri kanserleri hariç) oranı gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde 2 kez 5 mg veya günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında lenfomalar ve akciğer kanseri daha yüksek oranda gözlenmiştir. Geçmişte ya da halen sigara içen hastalar ek risk altındadır.

XELJANZ ve eş zamanlı immünoşüpresif ilaçlar ile tedavi edilen böbrek nakli hastalarında Epstein Barr virüsü ile ilişkili nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk artan oranda gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

MAJOR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MACE)

TNF inhibitörü ile tedavi edilen hastalara kıyasla günde 2 kez 5 mg veya 10 mg XELJANZ 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 tofasitinibe ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

TROMBOZ

İnflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan tofasitinib 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 ölümle sonuçlanmıştır. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında günde 2 kez 5 mg veya 10 mg XELJANZ 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 tofasitinibten kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda tofasitinibe ara veriniz ve derhal değerlendiriniz (bkz. bölüm 4.4).

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® XR 11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her uzatılmış salımlı film kaplı tablet, 11 mg tofasitinibe eşdeğer 17,771 mg tofasitinib sitrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her uzatılmış salımlı film kaplı tablet 152,229 mg sorbitol (E420) içermektedir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı film kaplı tablet.

Oval, pembe, bir ucu delikli, uzatılmış salımlı film kaplı bir tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

XELJANZ XR, erişkinlerde orta veya şiddetli aktif romatoid artrit (RA) bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

XELJANZ XR diğer JAK inhibitörleri, biyolojik DMARD'lar, azatioprin ve siklosporin gibi potent immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

Psöriatik artrit

XELJANZ XR erişkinlerde aktif psöriatik artrit (PsA) tedavisinde bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

XELJANZ XR, diğer JAK inhibitörleri, biyolojik DMARD'lar, azatioprin ve siklosporin gibi potent immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

Ankilozan spondilit

XELJANZ XR, erişkinlerde ankilozan spondilit (AS) tedavisinde bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

XELJANZ XR biyolojik anti-romatizmal ilaçlarla (DMARD) veya azatiyopirin ve siklosporin gibi potent immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kullanım ile ilgili önemli talimatlar

- 11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet ile 5 mg film kaplı tablet arasındaki geçiş hekim tarafından yapılmalıdır.
- Mutlak lenfosit sayısı <500 hücre/ mm^3 'ün altında, mutlak nötrofil sayısı (ANC) <1000 hücre/ mm^3 altında ve hemogloblin seviyeleri 9 g/dL'nin altında olan hastalarda tofasitinib ile tedaviye başlanmamalıdır.
- Lenfopeni, nötropeni ve aneminin kontrol altına alınmasında doz kesilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).
- Ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tofasitinib kullanımı kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).
- XELJANZ XR, yemeklerle birlikte veya tek başına alınmalıdır (bkz. bölüm 5.1).
- XELJANZ XR bütün olarak yutulmalıdır. Ezilmemeli, parçalanmamalı ya da çiğnenmemelidir.

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

Romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit

Aşağıdaki tablo 1 XELJANZ XR'in RA, PsA ve AS endikasyonlarında yetişkin hastalardaki günlük doz önerisini ve CYP2C19 ve/veya CYP3A4 inhibitörü alan hastalarda, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyalize giren şiddetli yetmezlik hastalarını da içerir ama bunlarla sınırlı değildir) veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve lenfopeni, nötropeni ve anemi durumlarındaki doz önerilerini göstermektedir.

Yetişkin hastalarda tavsiye edilen doz, günde bir kez uygulanan 11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablettir. Bu doz aşılmamalıdır.

Tablo 1: RA, PsA¹ ve AS hastalarında XELJANZ XR için doz önerileri

	XELJANZ XR uzatılmış salımlı film kaplı tablet
Yetişkin hastalar	Günde bir kez 11 mg
<ul style="list-style-type: none">• Güçlü CYP3A4 inhibitörü (örn. ketokonazol) veya• Orta derecede CYP3A4 inhibitörü(leri) ile beraber güçlü CYP2C19 inhibitörü (örn flukonazol) kullanan hastalar (<i>bkz ilaç etkileşimleri</i>)	RA ve PsA endikasyonu için doz günde bir kez 5 mg film kaplı tablete düşürülmelidir AS endikasyonu için doz her iki günde bir 11 mg uzatılmış salımlı tablet olarak devam edilmelidir.
<ul style="list-style-type: none">• Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (<i>bkz. özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler</i>)• Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (<i>bkz. özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler</i>)	RA ve PsA endikasyonu için doz günde bir kez 5 mg film kaplı tablete düşürülmelidir. AS endikasyonu için doz her iki günde bir 11 mg uzatılmış salımlı tablet olarak devam edilmelidir.
	Hemodiyalize giren hastalarda doz diyaliz uygulamasından sonra aynı gün verilmelidir. Eğer diyaliz prosedüründen önce doz alındı ise diyaliz sonrası ek doz önerilmez.
Tekrarlanan testlerle lenfosit sayısının <500 hücre/ mm ³ 'ün altında olduğu doğrulanan hastalar	Tedavi kesilir.
ANC değeri 500-1000 hücre/mm ³ olan hastalar	Tedavi kesilir. ANC>1,000 hücre/mm ³ olduğunda günde tek doz 11 mg ile devam edilir.
ANC<500 hücre/mm ³ olan hastalar	Tedavi kesilir.
Hemoglobin <8,0 g/dL veya 2 g/dL'den fazla düşüş	Hemoglobin değerleri normalleşene kadar uygulamaya ara verilir.

¹ XELJANZ XR, psoriatik artritte biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) ile kombinasyon halinde kullanılır. XELJANZ XR'ın pSA'da monoterapi olarak etkililiği çalışılmamıştır.

- XELJANZ XR'ın şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.

11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet ile 5 mg film kaplı tablet arasındaki geçiş

Günde 2 kez 5 mg tablet kullanan hastalar 5 mg dozlarını aldıkları günü takip eden günde, günde 1 kez XELJANZ XR 11 mg uzatılmış salımlı tablet kullanmaya başlayabilirler.

Uygulama şekli:

XELJANZ XR, oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

XELJANZ XR 11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet, dozun doğru miktarda alındığından emin olunabilmesi için bütün olarak yutulmalıdır. Ezilmemeli, parçalanmamalı ya da çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Orta ve şiddetli yetmezlik

XELJANZ ile tedavi gören orta veya şiddetli böbrek yetmezliği hastaları normal böbrek fonksiyonu (bkz. bölüm 5.1) olan XELJANZ hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek tofasitinib kan konsantrasyonuna sahiptir. Bu nedenle orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyalize giren şiddetli yetmezlik hastalarını da içerir ama bunlarla sınırlı değildir) XELJANZ XR'ın dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi-tablo 1).

Hafif yetmezlik

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli yetmezlik

XELJANZ XR şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında çalışılmamıştır. Bu nedenle XELJANZ XR'ın şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında kullanımı önerilmez.

Orta şiddette yetmezlik

XELJANZ ile tedavi gören orta karaciğer yetmezliği hastaları normal karaciğer fonksiyonu (bkz. bölüm 5.1) olan XELJANZ hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek tofasitinib kan konsantrasyonuna sahiptir. Yüksek kan konsantrasyonu bazı yan etkilerin görülme riskini arttırabilir. Bu nedenle orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda XELJANZ XR'ın dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi-tablo 1).

Hafif yetmezlik

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir.

Hepatit B veya C serolojisi

Hepatit B virüs veya hepatit C virüs serolojik tanısı pozitif olan hastalarda XELJANZ XR'ın güvenliliği veya etkililiği çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Tofasitinibin pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

RA çalışmalarına katılan 3315 hastadan 505 RA hastası 65 yaş ve üzeri olup bunun 71 tanesi 75 yaş ve üzeridir. Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı 65 yaş ve üzeri hastalarda 65 yaş ve altındakilere kıyasla daha yüksektir.

Genel olarak yaşlı hastalarda enfeksiyon insidansındaki yükseklik nedeniyle bu yaş grubunu tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Diyabetik hastalar:

Genel olarak yaşlı ve diyabeti olan popülasyonda enfeksiyon sıklığı daha yüksek olduğundan, bu gruptaki hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

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**65 yaş ve üzeri hastalarda kullanım**

65 yaş ve üzeri hastalardaki artmış ciddi enfeksiyon, miyokardiyal enfarktüs, malignite ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski nedeniyle bu grup hastada tofasitinib başka uygun tedavi alternatifi yoksa kullanılmalıdır (daha fazla detay için bölüm 4.4 ve 5.1 başlıklarına bakınız).

Mortalite

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, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerine kıyasla günde 2 kez 5 mg tofasitinib veya günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı ölüm oranı daha yüksektir. Tüm nedenlere bağlı ölümlerin insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 0,88; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 1,23 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,69’dur. Tofasitinib kullanımına başlamadan veya tedaviye devam etmeden önce hastalar risk yarar açısından bireysel olarak değerlendirilmelidir.

RA, PsA veya AS tedavisinde günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

Diğer ilaçlarla kombine kullanım

Tofasitinibin TNF antagonistleri, interlökin (IL)-1R antagonistleri, IL-6R antagonistleri, anti-CD20 monoklonal antikorları, IL-17 antagonistleri, IL-12/IL-23 antagonistleri, anti-integrinler, selektif kostimulan modülatörler ve azatiopirin, 6-merkaptopürin, siklosporin ve takrolimus gibi güçlü immunsüpresan tedavilerle beraber kullanılması denenmemiştir ve yüksek immunsüpresyon ve artmış enfeksiyon riski nedeniyle önerilmemektedir.

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.

Tromboz

İnflamatuvar koşulları tedavi etmek için tofasitinib ve diğer Janus kinaz (JAK) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bazılarının ölümle sonuçlandığı pulmoner emboli (PE), derin damar trombozu (DVT) ve arteriyel trombozun da dahil olduğu ciddi tromboz olayları görülmüştür. Bu olayların birçoğu ciddi olup bazıları ölümle sonuçlanmıştır.

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışması 1'de, TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullananlarda tromboz olaylarının insidansında artış gözlenmiştir (bölüm 4.8 ve 5.1'e bakınız). DVT insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 0,22; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 0,28 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,16'dır. PE insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 0,18; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 0,49 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,05'dir.

RA, PsA ve AS tedavisinde günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

Çalışma sonrası gözlemsel analizde bilinen tromboz risk faktörleri olan hastalarda tekrar trombozun ortaya çıkması tofasitinib alan hastalarda 12. ay D-dimer seviyesi $\geq 2 \times$ ULN olanlarda D-dimer seviyesi $< 2 \times$ ULN olanlara göre daha yüksek çıkmıştır, bu risk TNF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda belirgin değildir. Az sayıdaki tromboz olayları ve sınırlı D-Dimer testi yapılmış olması (yalnızca başlangıçta, 12. ayda ve çalışma bitiminde değerlendirilmiştir) nedeniyle sınırlı yorum yapılabilmektedir. Çalışma boyunca tromboz gelişmeyen hastalarda, 12. ayda tüm tedavi kollarında ortalama D-dimer seviyesi başlangıç seviyesine göre anlamlı ölçüde azalmıştır. Ancak hastaların yaklaşık %30'unda 12. ayda D-dimer seviyesi $\geq 2 \times$ ULN olmasına karşın tromboz olayları gözlenmemiştir. Bu durum bu çalışmadaki D-dimer testinin duyarlılığının sınırlı olduğunu göstermektedir.

Tromboz için bilinen risk faktörleri olan RA'lı hastalar için yaklaşık 12 aylık tedaviden sonra D-dimer seviyesinin test edilmesi düşünülmelidir.

D-dimer test seviyesi $\geq 2 \times$ ULN ise tofasitinib ile tedaviye devam etme kararından önce klinik yararların risklerden fazla olduğu doğrulanmalıdır.

MACE veya malignite risk faktörleri olan hastalarda (bkz. bölüm 4.4 “Major advers kardiyovasküler olaylar” ve “Malignite ve lenfoproliferatif hastalık”) tofasitinib yalnızca uygun tedavi alternatifleri yok ise kullanılmalıdır.

MACE veya malignite risk faktörleri dışındaki tromboz risk faktörlerine sahip hastalarda tofasitinib dikkatli kullanılmalıdır. MACE veya malignite risk faktörleri dışındaki tromboz risk faktörleri; daha önceden geçirilmiş tromboz, major bir ameliyat geçirecek olması, immobilizasyon, kombine hormonal kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi kullanımı, kalıtsal koagülasyon bozukluğu içerir Hastaların tofasitinib tedavisi boyunca tromboz risk faktörlerinde değişim için periyodik olarak tekrar değerlendirilmesi önerilir.

Doza veya endikasyona bakılmaksızın tromboz belirti ve bulguları olan hastalar hemen değerlendirilmeli ve tromboz belirtileri olan hastalarda tofasitinibe devam edilmemelidir.

Tofasitinib tromboz riski artmış olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Retinal venöz tromboz

Retinal venöz tromboz (RVT) tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8). RVT’yi işaret eden herhangi bir durumu tecrübe eden hastalara derhal medikal yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Ciddi enfeksiyonlar

Tofasitinib tedavisi alan hastalarda bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, viral ya da diğer fırsatçı patojenlere bağlı ciddi ve bazen fatal enfeksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tofasitinib ile bildirilen en yaygın ciddi enfeksiyonlar arasında, pnömoni, selülit, herpes zoster, idrar yolu enfeksiyonu, divertikülit ve apandisitir. Fırsatçı enfeksiyonlar arasından tüberküloz ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, kriptokok, histoplasmoz, özofageal kandidiyaz, pnömosistoz, multidermatomal herpes zoster, sitomegalovirüs, BK virüsü enfeksiyonları ve listeriyoz tofasitinib kullanımı ile bildirilmiştir. Bazı hastalar, lokalize yerine yayılmış enfeksiyon göstermiştir ve genellikle metotreksat veya kortikosteroid gibi immünomodülatör ajanlar ile birlikte kullanmışlardır.

Fırsatçı enfeksiyon riski Asya coğrafi bölgelerinde daha yüksektir. Kortikosteroid alan romatoid artrit hastaları enfeksiyona yatkın olabilir.

Tofasitinib, lokal enfeksiyonlar da dahil olmak üzere aktif enfeksiyonu olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

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

- Kronik veya tekrarlayıcı enfeksiyonları olan hastalar,
- Tüberküloza maruz kalmış hastalar,
- Ciddi ya da fırsatçı enfeksiyon geçmişi olan hastalar,
- Endemik tüberküloz veya 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 ve üzerindeki hastalarda tofasitinib sadece başka uygun tedavi alternatifleri yok ise kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Lenfopeni derecesindeki artış ile enfeksiyon riski daha yüksek olabilir ve hastalardaki enfeksiyon riskini değerlendirirken lenfosit sayısına dikkat edilmelidir. Tedavinin durdurulması ve lenfopeni kriterlerinin gözlenmesi bölüm 4.2’de tartışılmıştır.

Tüberküloz

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

- Tüberküloza maruz kalmış hastalar,
- Endemik tüberküloz 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 uygun kılavuzlara göre değerlendirilmeli ve tetkik 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.

Latent TB enfeksiyonu olan hastalar tofasitinib uygulaması öncesi standart bir antimikobakteriyel ajan ile tedavi edilmelidir.

Viral reaktivasyon

Tofasitinib ile yapılan klinik çalışmalarda herpes virüs reaktivasyonu (örneğin herpes zoster) dahil olmak üzere viral reaktivasyon gözlenmiştir (bkz.bölüm 4.8).

Pazarlama sonrası araştırmalarda tofasitinib ile tedavi gören hastalarda hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. 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.

Tofasitinib ile tedavi edilen aşağıdaki hasta gruplarında herpes zoster insidansında artış görülmüştür.

- Japon ve Koreli hastalar
- 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

Major advers kardiyovasküler olaylar

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan güvenlik çalışması 1'de, TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullananlarda kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs (MI) ve ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) oranında artış olmuştur. MACE insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 0,91; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 1,11 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,79'dur. Ölümcül veya ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 0,36; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 0,39 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,20'dir. Geçmişte ya da halen sigara içen hastalar ek risk altındadır.

65 yaş ve üzerinde halen veya geçmişte uzun süredir sigara içen hastalarda ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda tofasitinib yalnızca uygun tedavi alternatifi yok ise kullanılmalıdır (bkz bölüm 5.1).

RA veya PsA tedavisinde günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

Maligniteler ve lenfoproliferatif hastalık

Tofasitinib kişinin malignitelere karşı savunma mekanizmasını etkileyebilir.

Tofasitinib ile yapılan klinik çalışmalarda lenfomalar ve katı tümörler dahil olmak üzere maligniteler gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

RA güvenlilik çalışması 1’de TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde 2 kez 5 mg veya günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda malignite (özellikle NMSC) oranı gözlenmiştir. Malignitelerin insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 1,13; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 1,13 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,77’dir. Geçmişte ya da halen sigara içen hastalar ek risk altındadır.

RA güvenlilik çalışması 1’de tüm malignitelerin bir alt kümesi olan lenfomalar ve akciğer kanserleri TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla günde 2 kez 5 mg veya günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür. Lenfomaların insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 0,07; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 0,11 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,02’dir. Geçmişte ya da halen sigara içen hastalar arasında akciğer kanserlerinin insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 0,48; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 0,59 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,27’dir.

Tofasitinib kullanımına başlamadan veya tedaviye devam etmeden önce özellikle bilinen malignitesi olan (başarılı bir şekilde tedavi edilen NMSC dışında), tedavi sırasında malignite geliştiren ve geçmişte uzun süre içmiş ya da halen sigara içen hastalar risk yarar açısından bireysel olarak değerlendirilmelidir. RA veya PsA tedavisinde günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

De novo böbrek nakli hastalarında yapılan kontrollü doz-aralıklandırma çalışmalarında (Faz 2B), tümü basiliksimab, yüksek doz kortikosteroidler ve mikofenolik asit ürünleri ile indüksiyon tedavisi alan 218 tofasitinib hastasının (%2,3) 5 tanesinde Epstein Barr Virüsü ile ilişkili nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk gözlemlenirken 111 siklosporin hastasının hiçbirinde bu bozukluk gözlenmemiştir.

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

Melanom dışı cilt kanseri

Tüm hastalar için ama özellikle cilt kanseri için artmış risk taşıyan hastalar için periyodik cilt muayenesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8).

İnterstisyel akciğer hastalığı

Kronik akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda veya interstisyel akciğer hastalığı geliştirmiş hastalarda enfeksiyona daha yatkın olmaları nedeniyle dikkatli olunması önerilir. RA klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrasında tofasitinib kullanan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı (bazıları ölüm ile sonuçlanmıştır) raporlanmıştır. Janus kinaz (JAK) inhibisyonunun bu olaylardaki rolü bilinmemektedir. Asyalı RA hastalarının interstisyel akciğer hastalığı açısından daha yüksek risk altında olduğu bilindiğinden bu hastaların tedavisinde 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, eş zamanlı kortikosteroid ve/veya non steroid antiinflatuvar ilaç kullanımı) hastalarda tofasitinib dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yeni başlayan abdominal belirti ve bulgular ile hastaneye başvuran hastalar, gastrointestinal perforasyonunun erken tanısı için derhal değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Kırıklar

Tofasitinib alan hastalarda kırık gelişimi gözlenmiştir.

Tofasitinib ileri yaşta hastalar, kadın hastalar ve kortikosteroid kullanan hastalar gibi bilinen kırık risk faktörleri olan hastalarda doz ve endikasyondan bağımsız dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer enzimlerinde artış

Tofasitinib ile tedavi plasebo ile karşılaştırıldığında karaciğer enzimlerinde yükselme insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu anormalliklerin çoğu öncesinde DMARD (özellikle metotreksat) tedavisi olan çalışmalarda meydana gelmiştir.

Yüksek alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri olan hastalarda tofasitinib tedavisi özellikle MTX gibi potansiyel hepatotoksik ilaçlarla birlikte başlatılması düşünüüyorsa dikkatli olunmalıdır.

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

Tofasitinib kullanan hastalarda ilaca aşırı duyarlılığın işareti olabilen anjiyoödem ve ürtiker gibi reaksiyonlar gözlenmiştir. Bazı olaylar ciddidir. Ciddi hipersensitivite reaksiyonunun görülmesi durumunda potansiyel neden veya reaksiyona neyin sebep olduğu değerlendirilirken tofasitinib tedavisi derhal kesilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Laboratuvar anomalileri

Lenfosit anomalileri

Tofasitinib tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında lenfopeni insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. 750 hücre/mm³'ün altındaki lenfosit sayıları ciddi enfeksiyon insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. Lenfosit sayısı 750 hücre/mm³'ün altında olan hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması veya devam edilmesi önerilmez.

Lenfosit seviyesi başlangıçta ve ardından her 3 ayda bir izlenmelidir. Lenfosit sayısı baz alınarak önerilen düzenlemeler için bölüm 4.2'ye bakınız.

Nötropeni

Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış nötropeni (<2,000 hücre/mm³) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. ANC'si 1.000 hücre/mm³'ün altında olan hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması önerilmez.

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.

Anemi

Tofasitinib tedavisi, hemoglobin seviyelerinde düşüşler ile ilişkilendirilmiştir. Hemoglobin değeri düşük olan hastalarda (<9 g/dL) hastalarda tofasitinib tedavisinden kaçınılmalıdır.

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 değerlerinde artış

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. Tofasitinib tedavisinin başlamasından 8 hafta sonra lipid parametrelerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Hastalar, hiperlipidemi tedavisine yönelik klinik kılavuzlara (uluslararası kolesterol eğitim programı (NCEP)) göre tedavi edilmelidir.

Tofasitinib tedavisi ile ilişkili olan toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerindeki artış statin tedavisi ile tofasitinib öncesi seviyelere düşürülebilir.

Diyabet tedavisi gören hastalarda hipoglisemi

Diyabet tedavisi gören hastalarda tofasitinib başlanmasını takiben hipoglisemi raporlanmıştır. Hipogliseminin görülmesi durumunda anti-diyabetik ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir.

Aşılamalar

Tofasitinib tedavisine başlamadan önce mevcut bağışıklama kılavuzlarına uygun olarak bağışıklamaları güncelleyiniz.

Canlı aşıların, tofasitinib ile birlikte uygulanmasından kaçınınız. Tofasitinib tedavisinden önce canlı aşı uygulama kararı verilirken, hastada var olan immünoşüpresyon dikkate alınmalıdır.

Profilaktik zoster aşısı aşılama kılavuzlarına göre değerlendirilmelidir. Daha önce iki veya daha fazla biyolojik DMARD almış, uzun süreli RA'lı hastalara özellikle dikkat edilmelidir.

Canlı zoster aşısı yapılıyorsa; sadece su çiçeği öyküsü olan veya varicella zoster virüsü (VZV) için seropozitif olan hastalara uygulanmalıdır. Su çiçeği geçmişi şüpheli veya güvenilir değilse, VZV'ye karşı antikorların test edilmesi önerilir. Canlı aşılarla aşılama, tofasitinib başlangıcından en az 2 hafta, tercihen 4 hafta önce veya immünomodülatör tıbbi ürünlerle ilgili güncel aşılama kılavuzlarına uygun olarak yapılmalıdır. Tofasitinib alan hastalara canlı aşılar yoluyla enfeksiyonun sekonder bulaşmasına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir.

Deforme olmayan uzatılmış salım formülasyonu ile gastrointestinal obstrüksiyon riski

Hali hazırda ciddi gastrointestinal daralma (patalojik yada iatrojenik) problemi olan hastalarda tofasitinib uzatılmış salımlı film kaplı tablet uygularken dikkatli olunmalıdır. Bozulmayan bir uzatılmış salım formülasyonu kullanan diğer ilaçların yutulması ile bağlantılı olarak bilinen darlıklara sahip hastalarda obstrüktif semptomlar nadir olarak bildirilmiştir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün, her tablette sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünler ile diyetle sorbitol (veya fruktoz) alımının birlikte uygulanmasının ilave etkisi dikkate alınmalıdır.

Oral kullanılan ürünlerdeki sorbitol miktarı beraber kullanıldığı diğer oral ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların tofasitinibin 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).

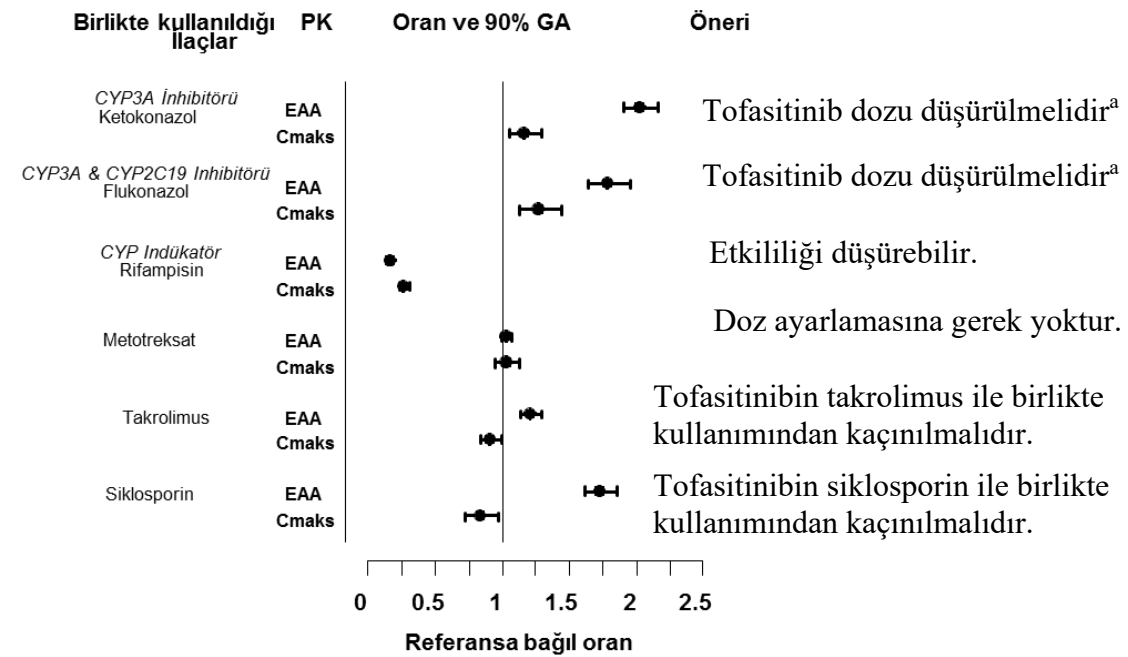
Tofasitinib maruziyeti potent CYP indükleyicileri (örn. rifampin) ile birlikte uygulandığında azalmaktadır. Tek başına CYP2C19 ya da P-glikoprotein inhibitörlerinin tofasitinib farmakokinetiğini belirgin bir şekilde değiştirmesi beklenmez.

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 alınamamasına 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).

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



Not: Referans gruba tofasitinib tek başına uygulanmıştır.

^a Tofasitinib dozu günde 1 kere 11 mg uzatılmış salımlı tablet alan hastalarda RA ve PsA tedavisinde günde 1 kere 5 mg film kaplı tablete AS tedavisinde ise 2 günde bir alınacak 11 mg uzatılmış salımlı tablete 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.

Tofasitinibin sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik olduğu ve doğumu ve peri/postnatal gelişimi etkilediği gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Önlem olarak tofasitinib gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Risk özeti

Hamile kadınlarda XELJANZ XR kullanımına dair mevcut veriler, ilaç ile ilişkili majör doğum defektleri, düşük veya advers maternal ya da fetal sonuç riskinin belirlenmesi için yeterli değildir. Hamilelik sırasında romatoid artrit ve ülseratif kolit ile ilişkili anne ve fetüsü etkileyen riskler söz konusudur (bkz. *linik endişeler*). Hayvan üreme çalışmalarında tofasitinib, maksimum önerilen doz olan günde 2 kez 10 mg dozunun sırasıyla 73 ve 6,3 katı maruziyet düzeyi durumunda, organogenez dönemindeki hamile sıçanlar ve tavşanlarda, fetosidal ve teratojenik etkilere sebep olmuştur. Ayrıca sıçanlarda gerçekleştirilen peri- ve post-natal bir çalışmada tofasitinib, önerilen günlük 2 kez 5 mg dozun yaklaşık 73 kat ve maksimum önerilen doz olan günde 2 kez 10 mg dozun yaklaşık 36 kat üzerindeki maruziyet düzeylerinde, canlı yavru boyutunda, postnatal sağkalımda ve yavru vücut ağırlıklarında düşüşe sebep olmuştur (bkz. veriler).

İlacın endike olduğu popülasyonlardaki tahmini majör doğum defekti ya da düşük riski bilinmemektedir. Tüm gebelikler altta yatan bir doğum kusuru ya da kaybı riski veya diğer advers sonuçlara ait riskler taşımaktadır. Genel ABD popülasyonunda klinik olarak tanınmış olan gebeliklerde majör doğum defektleri ve düşükler için risk düzeyi sırasıyla %2-4 ve %15-20 düzeyindedir.

Klinik endişeler

Hastalık ile ilişkili maternal ve/veya embriyo/fetal risk

Yayımlanmış olan veriler, romatoid artrit ya da ülseratif kolit hastası kadınlarda hastalık aktivitesindeki artışın advers gebelik sonuçlarının gelişimi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Advers gebelik sonuçları arasında preterm doğum (gestasyonun 37. haftasından

önce), düşük doğum ağırlıklı (< 2500 g) ve doğumdaki gestasyonel yaşa kıyasla küçük infantlar yer almaktadır.

Veriler

Hayvan verileri

Hamile sıçanlara organogenez sırasında tofasitinib uygulanan sıçan embriyofetal gelişim çalışmasında tofasitinibin, günlük önerilen doz olan günde 2 kez 5 mg'ın yaklaşık 146 kat üzerindeki ve maksimum önerilen doz olan günde 2 kez 10 mg'ın (sıçanlarda 100 mg/kg/gün oral dozlardaki EAA bazında) yaklaşık 73 kat üzerindeki maruziyet düzeylerinde teratojenik olduğu gösterilmiştir.

Teratojenik etkiler arasında, sırasıyla anasarka ve membranöz ventriküler septal defektler olmak üzere eksternal ve yumuşak doku malformasyonları; ve iskelet malformasyonları veya varyasyonları yer almaktadır (servikal ark eksikliği; bükülmüş femur, fibula, humerus, radius, skapula, tibia ve ulna; sternokizi; kaburga eksikliği; deforme femur; dallanmış kaburga, kaynaşmış kaburga; kaynaşmış sternebra; ve hemisentrik torasik merkez). Buna ek olarak, canlı fetüs sayısında azalma ile sonuçlanan, erken ve geç rezorpsiyonlar ile karakterize implantasyon sonrası kayıplarda bir artış gözlenmiştir. Ortalama fetal vücut ağırlığı düşmüştür. Sıçanlarda tofasitinibin, günlük önerilen doz olan günde 2 kez 5 mg'ın yaklaşık 58 kat üzerindeki ve maksimum önerilen doz olan günde 2 kez 10 mg'ın (hamile sıçanlarda 30 mg/kg/gün oral dozlardaki EAA bazında) yaklaşık 29 kat üzerindeki maruziyet düzeylerinde herhangi bir gelişimsel toksisite gözlemlenmemiştir.

Hamile tavşanlara organogenez sırasında tofasitinib uygulanan tavşan embriyofetal gelişim çalışmasında tofasitinibin, günlük önerilen doz olan günde 2 kez 5 mg'ın yaklaşık 13 kat üzerindeki ve maksimum önerilen doz olan günde 2 kez 10 mg'ın (tavşanlarda 30 mg/kg/gün oral dozlardaki EAA bazında) yaklaşık 6,3 kat üzerindeki maruziyet düzeylerinde maternal toksisite belirtisi olmaksızın teratojenik olduğu gösterilmiştir. Teratojenik etkiler arasında; torakogastroşizis, omfalosel, membranöz ventriküler septal defektler ve kranial / iskelet malformasyonları (mikrostomi, mikroftalmi), orta hat ve kuyruk defektleri yer almaktadır. Buna ek olarak, geç rezorpsiyonlar ile ilişkili olarak implantasyon sonrası kayıplarda bir artış gözlenmiştir. Tavşanlarda tofasitinibin, günlük önerilen doz olan günde 2 kez 5 mg'ın yaklaşık 3 kat üzerindeki ve maksimum önerilen doz olan günde 2 kez 10 mg'ın (hamile tavşanlarda 10 mg/kg/gün oral dozlardaki EAA bazında) yaklaşık 1,5 kat üzerindeki maruziyet düzeylerinde herhangi bir gelişimsel toksisite gözlemlenmemiştir.

Hamile sıçanlarda gerçekleştirilen peri- ve post-natal bir gelişim çalışmasında 6. gestasyon gününden laktasyonun 20. gününe kadar tofasitinib, önerilen günde 2 kez 5 mg dozun yaklaşık 73 kat ve maksimum önerilen doz olan günde 2 kez 10 mg dozun (sıçanlarda 50 mg/kg/gün oral dozlarda EAA bazında) yaklaşık 36 kat üzerindeki maruziyet düzeylerinde, canlı yavru boyutunda, postnatal sağkalımda ve yavru vücut ağırlıklarında düşüşe sebep olmuştur. Sıçanlarda önerilen günde 2 kez 5 mg dozun yaklaşık 17 katı ve maksimum önerilen doz olan günde 2 kez 10 mg dozun (sıçanlarda 10 mg/kg/gün oral dozlardaki EAA bazında). yaklaşık 8,3 katı maruziyet düzeylerinde canlı F2 jenerasyon fetüslerin üretilmesinde ve F1 jenerasyon sıçanların davranışsal ve öğrenme

değerlendirmelerinde, seksüel olgunlaşmasında ya da çiftleşme yetenekleri üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştır.

Laktasyon dönemi

Risk özeti

Tofasitinibin insan sütüne geçip geçmediği, emzirilen infant üzerindeki etkileri ya da süt üretimi üzerindeki etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Tofasitinib emzirmekte olan sığırcıların sütüne geçmiştir (bkz. veriler). Emzirme durumunda çocuk için risk dışlanamaz. Önlem olarak tofasitinib emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan doğurganlığı üzerindeki potansiyel etkiye ilişkin resmi çalışmalar yapılmamıştır. Tofasitinib, sığırcılarda dişi fertilitasını bozmuş ancak erkek fertilitasını etkilememiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tofasitinibin araç ve makine kullanma yeteneği 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) ve apandisit (%0,2). Fırsatçı enfeksiyonlar arasında TB ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, kriptokok, histoplasmoz, 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).

Psöriyatik artrit

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

Ankilozan spondilit

Genel olarak, XELJANZ XR ile tedavi edilen AS hastalarında gözlenen güvenlilik profili XELJANZ ile tedavi edilen RA ve PsA hastalarında gözlenen güvenlilik profili ile uyumludur.

RA, PsA ve AS 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	: Pnömoni, influenza, herpes zoster, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit, bronşit, nazofarenjit, farenjit
Yaygın olmayan	: Tüberküloz, divertikülit, piyelonefrit, selülit, herpes simpleks, viral gastroenterit, viral enfeksiyon
Seyrek	: Sepsis, ürosepsis, dissemine tüberküloz, bakteriyemi, <i>Pnömosistis jiroveci</i> pnömonisi, pnömokokal pnömoni, bakteriyel pnömoni, sitomegalovirüs enfeksiyonu, bakteriyel artrit
Çok seyrek	: Merkezi sinir sistemi tüberkülozu, kriptokokal menenjit, nekrotizan fasit, ensefalit, stafilokokal bakteremi <i>Mikobakteriyum avium</i> kompleks enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyon

(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	: Lenfopeni, anemi
Yaygın olmayan	: Lökopeni, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan	: Dislipidemi, hiperlipidemi, dehidratasyon
----------------	---

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı

Yaygın olmayan : Parestezi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan : Miyokardiyal enfarktüs

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipertansiyon

Yaygın olmayan : Venöz tromboemboli**

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Öksürük

Yaygın olmayan : Dispne, sinüs konjesyonu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Abdominal ağrı, kusma, diyare, bulantı, gastrit, dispepsi

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan : Hepatik steatoz, hepatik enzim artışı, transaminaz artışı, gama
-glutamiltransferaz artışı,

Seyrek : Anormal karaciğer test sonuçları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü

Yaygın olmayan : Eritem, pruritus

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji

Yaygın olmayan : Eklem şişliği, tendinit

Seyrek : Muskuloskeletal ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Periferik ödem

Yaygın olmayan : Pireksi, yorgunluk

Arařtırmalar

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, DVT ve Retinal Venöz Tromboz'u 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 (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda doza bağımlı olarak artan insidans VTE gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için PE insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta-yıl için sırasıyla 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) ve 0,06 (0,01-0,17)'dur. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında PE risk oranı (HR), günde iki kez 5 mg tofasitinib ve günde iki kez 10 mg tofasitinib için sırasıyla 2,93 (0,79-10,83) ve 8,26 (2,49-27,43)'dur (bkz. bölüm 5.1). Tofasitinib ile tedavi edilen ve PE görülen hastaların çoğunluğunda (%97) VTE risk faktörü bulunmaktadır.

Ankilozan spondilit

Birleştirilmiş faz 2 ve faz 3 randomize kontrollü klinik çalışmalarda 48 hafta kadar tofasitinib alan 420 hastada (233 hasta-yıl gözlem) VTE görülmemiştir.

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 güvenlilik 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.

Ankilozan spondilit

Birleştirilmiş faz 2 ve faz 3 randomize kontrollü klinik çalışmalarda, 16 haftaya kadar ki placebo kontrollü çalışma periyodunda günde 2 kere 5 mg tofasitinib grubunda (185 hasta) enfeksiyonların görüme sıklığı % 27,6 iken placebo grubunda (187 hasta) bu oran %23'dür. Birleştirilmiş faz 2 ve faz 3 randomize kontrollü klinik çalışmalarda 48 haftaya kadar günde iki kez tofasitinib 5 mg alan 316 hastada enfeksiyon görülme oranı % 35,1'dir.

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, placebo 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, placebo ile birlikte DMARD uygulanan grupta 100 hasta yılı başına 1,7 olay olarak gerçekleşmiştir.

İlaça maruz kalan tüm popülasyonlardaki uzun dönem güvenlilik 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).

En az bir ek kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda doza bağımlı olarak artan insidansta ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için ciddi enfeksiyon insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta-yıl için sırasıyla 2,86 (2,41-3,37), 3,64 (3,11-4,23) ve 2,44 (2,02-2,92)'dur. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında ciddi enfeksiyonların risk oranı (HR), günde iki kez 10 mg tofasitinib ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için sırasıyla 1,17 (0,92-1,50) ve 1,48 (1,17-1,87)'dur.

Ankilozan spondilit

Birleştirilmiş faz 2 ve faz 3 randomize kontrollü klinik çalışmalarda 48 haftaya kadar günde 2 kere tofasitinib 5 mg alan 316 hastada sadece 1 tane ciddi enfeksiyon görülmüştür (aseptik menenjit). Bu sayı oranlandığında 100 hasta yılı başına 0,43 olay denk gelmektedir.

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 yaşadadır. 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).

En az bir ek kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine ve günde iki kez 5 mg tofasitinib kullanımına kıyasla günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen 65 yaş ve üstü hastalarda ciddi enfeksiyonlarda artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için 65 yaş ve üstü hastalarda ciddi enfeksiyon insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta-yıl için sırasıyla 4,03 (3,02-5,27), 5,85 (4,64-7,30) ve 3,73 (2,81-4,85)'dur.

TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında 65 yaş ve üstü hastalarda ciddi enfeksiyonların risk oranı (HR), günde iki kez 5 mg tofasitinib ve günde iki kez 10 mg tofasitinib için sırasıyla 1,08 (0,74-1,58) ve 1,55 (1,10-2,19)'dur.

Girişimsel olmayan onay sonrası güvenlilik 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 sayısal 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 risk 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/mm³'ten az olan hastalarda ve günde iki kere 10 mg doz alan hastalarda herpes zoster riski daha yüksek olabilir (bkz. bölüm 4.4).

En az bir ek kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine ve tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda herpes zoster olaylarında artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için herpes zoster insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta-yıl için sırasıyla 3,75 (3,22-4,34), 3,94 (3,38-4,57) ve 1,18 (0,90-1,52)'dur.

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 güvenlilik 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 güvenlilik 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, AS) 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 günde iki kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,65, %0,41 ve %0'ında >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, plasebo, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve günde iki kez 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 >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, MTX, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve günde iki kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %3,3, %1,6 ve %1,5'inde >3xULN 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 günde iki kez 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 günde iki kez 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 günde iki kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,1 ve %1,4'ünde >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib günde iki kez 5 mg ve günde iki kez 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 günde iki kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,8 ve %1,6'sında >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib günde iki kez 5 mg ve günde iki kez 10 mg gruplarının ikisinde de <%1,0 oranında >3xULN AST artışı gözlenmiştir.

En az bir ek kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlilik çalışmasında, $\geq 3xULN$ ALT yükselişi günde iki kez tofasitinib 5 mg, günde iki kez tofasitinib 10 mg ve TNF inhibitörleri alan hastalarda sırasıyla %6,01, %6,54 ve %3,77 hastada görülmüştür. $\geq 3xULN$ AST yükselişi günde iki kez tofasitinib 5 mg, günde iki kez tofasitinib 10 mg ve TNF inhibitörleri alan hastalarda sırasıyla %3,21, %4,57 ve %2,38 hastada görülmüştür.

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 kolesterol oranları ve Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA₁ oranları esasen değişmemiştir.

Kontrollü bir RA klinik çalışmasında, LDL kolesterol 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.

En az bir ek kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlilik çalışmasında 24 ay boyunca lipid parametrelerinde değişiklikler aşağıda özetlenmiştir.

- Ortalama LDL kolesterol değerinde artış 12.ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitöründe sırasıyla %13,80, %17,04 ve %5,50 hastada görülmüştür. 24. ayda artış sırasıyla %12,71, %18,14 ve %3,64 oranındadır.
- Ortalama HDL kolesterol değerinde artış 12.ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitöründe sırasıyla %11,71, %13,63 ve %2,82 hastada görülmüştür. 24. ayda artış sırasıyla %11,58, %13,54 ve %1,42 oranındadır.

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 güvenlik 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

XELJANZ XR ile doz aşımı durumunda kullanılabilir olan spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda hastanın advers reaksiyonlara ilişkin belirti ve bulgular bakımından izlenmesi önerilir.

Sağlıklı gönüllülerde 100 mg'lık tek bir doza kadar olan farmakokinetik veriler, uygulanan dozun %95'inden fazlasının 24 saat içinde elimine edilmesinin beklendiğini göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar, Selektif İmmünoşüpresanlar

ATC kodu: L04AA29

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 bağlı 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 enfeksiyonlar veya herpes zoster 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 pnömokokal polisakkarit aşılı 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 hücrel yanıtla dair kanıtlar görülmüştür. Bu yanıtlar 50 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerde gözlemlenmiş olanlara benzerdir. Geçmişte varisella enfeksiyonu öyküsü ve başlangıç seviyesinde anti-varisella antikoruna bulunmayan bir hastada aşılamadan 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 hücrel 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 2'te çalışma tasarımı ve popülasyonun özelliklerine dair bilgiler bulunmaktadır.

Tablo 2: 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 kolu: <ul style="list-style-type: none"> • Tofasitinib monoterapi • Tofasitinib +MTX • ADA+MTX

Önemli özellikler	Monoterapi	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 karşılaştırılma
Tedavi alan hasta sayısı)	610	792	717	797	399	956	1,146
Toplam çalışma	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: mTS S ACR 70	6. ay: ACR50
Günde 2 kez 5 mg veya 10 mg tofasitinib için zorunlu plasebo kurtarma zamanı	3. ay	6. ay (3. ay'da tofasinitibe kıyasla şiş ve hassas eklem sayısında <%20 gelişme görünen plasebo denekleri)			3. ay	NA	NA

a. ≤3 haftalık dozlar (MTX-naif).

b. Antimalariyalere izin verilmiştir.

c. 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 3'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 kadar erken) 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 3: ACR yanıtı elde edilen hastaların oranı (%)

ORAL Solo: DMARD yetersiz yanıt verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo N=122	Günde iki kez 5 mg tofasitinib monoterapi N=241	Günde iki kez 10 mg tofasitinib monoterapi N=243
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 tofasitinib + DMARD(s) N=312	Günde iki kez 10 mg tofasitinib + 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	Günde iki kez tofasitinib + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
ACR20	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 inhibitor 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	
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 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 4'de sunulmuştur.

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

	Zaman Noktası	N	%
ORAL Step: TNF inhibitörüne 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 değişiklik 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 değişiklik) 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 5’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 5: 6. ay ve 12. aydaki radyografik değişiklikler

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 değişikliklerdir.

^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 6’de sunulmuştur.

Tablo 6: 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, tofasitinibe 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 5 yıla kadar etkililiğinin devam ettiği 50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan randomize ruhsat onayı sonrası güvenlilik çalışmasındaki verilerden ayrıca 8 seneye kadar olan tamamlanmış açık etiketli, uzun dönem takip çalışmasından da elde edilmiştir.

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. Tofasitinib hastaların büyük çoğunluğu (%90'dan fazla) hali hazırda sigara içmekte veya geçmişte 10 yıldan fazla süre sigara içmişlerdir (ortalama sigara içme yılı sırasıyla 35-39 yıldır). 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 geçirilmiş 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. MACE, maligniteler (NMSC hariç) ve seçilmiş diğer olaylar ile ilgili sonuçlar aşağıda verilmiştir.

MACE (miyokardiyal enfarktüsü dahil) ve venöz tromboemboli (VTE)

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

tedavi edilen hastalarda VTE olaylarında doza bağımlı artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Tablo 7: MACE, miyokardiyal enfarktüs ve venöz tromboemboli (VTE) 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 M^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)	
VTE^d				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
PE^d				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (%95 GA) karşı TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
DVT^d				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^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.

^d Tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra 28 gün içerisinde meydana gelen olaylara dayanır.

Kısaltmalar: MACE = major advers kardiyovasküler olaylar, MI = miyokardiyal enfarktüsü, VTE= venöz tromboemboli PE= pulmoner emboli, DVT= derin ven trombozu 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).

Malig niteler

TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda NMSC harici malig nitelerde özellikle akciğer kanseri, lenfoma ve NMSC’de artış gözlenmiştir.

Tablo 8: Malig niteler^a için insidans ve risk oranları

	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	Günde iki kez 10 mg tofasitinib ^b	Bütün tofasitinibler ^c	TNF inhibitörü (TNFi)
NMSC harici malig niteler				
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)	
NMSC				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^a NMSC harici malig niteler (akciğer kanseri ve lenfoma) için tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra çalışmanın sonuna kadar meydana gelen olaylara dayanır. NMSC için tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra 28 gün içerisinde meydana gelen olaylara dayanır.

^b 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.

^c Kombine günde iki kere 5 mg tofasitinib ve günde iki kere 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).

Mortalite

TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda artan mortalite gözlenmiştir. Mortalite temelde kardiyovasküler olay, enfeksiyon ve malignite kaynaklıdır.

Tablo 9: Mortalite^a için insidans ve risk oranı

	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	Günde iki kez 10 mg tofasitinib^b	Bütün tofasitinibler^c	TNF inhibitörü (TNFi)
<u>Mortalite</u>				
<u>(tüm nedenler)</u>				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
<u>Ölümcül enfeksiyon</u>				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,07, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	
<u>Ölümcül CV olaylar</u>				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
<u>Ölümcül maligniteler</u>				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
HR (%95 GA) karşı TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, Inf)	2,53 (0,30, 21,64)	

^a Tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra 28 gün içerisinde meydana gelen olaylara dayanır.

^b 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.

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

Kısaltmalar: TNF = tümör nekroz faktörü, IR = insidans oranı, HR = risk oranı, GA = güven aralığı, CV=kardiyovasküler, Inf=sonsuz

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 10'de gösterilmektedir.

Tablo 10: OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND çalışmalarında klinik yanıt elde edilen PsA hastalarının oranı (%) ve başlangıca göre ortalama değişiklik

	Geleneksel sentetik DMARD'a yetersiz yanıt verenler ^a (TNFi-Naif)			TNFi'ye yetersiz yanıt verenler ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
Tedavi grubu	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	-	-
Δ LEI ^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	-	-
Δ DSS ^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	-	-
PASI7 ^g					
5 ^g	%15	%43 ^{d,***}	%39 ^{**}	%14	%21
3. ay	NA	%46	%55	NA	%34
6. ay	NA	%56	%56	-	-
12. ay					

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

Kısaltmalar: BSA=Vücut yüzey alanı; Δ LEI=Leeds Entezit İndeksinde başlangıca göre değişiklik, Δ DSS=Daktilit Şiddeti Skorunda başlangıca göre değişiklik; ACR20/50/70=Amerikan Romatoloji Derneği \geq %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 \geq 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 $p \leq 0,05$ istatistiksel anlamlılığa ulaştı.
- ^e ACR ailesi (ACR50 ve ACR70) içinde global olarak $p \leq 0,05$ istatistiksel anlamlılığa ulaştı.
- ^f Başlangıç skoru >0 olan hastalar için.
- ^g Başlangıç BSA skoru $\geq \%3$ 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 günde iki kez 5 mg 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 (günde iki kez 5 mg tofasitinib ile plasebo arasındaki tedavi farkı %19,5 [%95 GA:9,9; 29,1]). OPAL BEYOND çalışmasında günde iki kez 5 mg tofasitinib ve plasebo ile tedavi edilen hastalar sırasıyla %22,9'u ve %14,5'i MDA yanıtına ulaşmasına rağmen, günde iki kez 5 mg 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 11).

Tablo 11: 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 yorgululuk 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 değerlendirme) 3. aya kadar plaseboya kıyasla daha büyük bir iyileşme (0-100 görsel analog skalada ölçüldüğü gibi) göstermiştir.

Ankilozan spondilit

Etkililiği ve güvenliliği değerlendirmek için tofasitinib klinik gelişim programına plasebo kontrollü bir doğrulayıcı çalışma (AS-I Çalışması) dahildir. AS-I Çalışması en az 2 NSAI'ye yetersiz yanıt (yetersiz klinik yanıt veya intolerans) gösteren 269 erişkin hasta

üzerinde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 48 haftalık bir tedavi klinik çalışmasıdır. Hastalar randomize edilmiş, 16 haftalık kör tedavi boyunca günde iki kez 5 mg tofasitinib veya plasebo ile tedavi görmüş ve daha sonra tümü ek 32 hafta boyunca günde iki kez 5 mg tofasitinib almıştır. Hastalarda, non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ), kortikosteroid veya DMARD tedavisine rağmen hem Bath Ankilozan Spondilit: Hastalığı Aktivite İndeksi (BASDAI) hem de sırt ağrısı puanı (BASDAI soru 2) uyarınca 4 veya daha yüksek bir puan olarak tanımlanan aktif hastalık mevcuttur.

Hastaların yaklaşık %7'si ve %21'i başlangıçtan 16. haftaya kadar sırasıyla metotreksat veya sülfasalazin ile beraber kullanmıştır. Hastaların başlangıçtan 48. haftaya kadar oral kortikosteroidleri (%8,6) ve/veya NSAİİ'leri (%81,8) stabil düşük bir dozda almasına izin verilmiştir. Hastaların yüzde yirmi ikisi, 1 veya 2 TNF blokerine yetersiz yanıt vermiştir. Birincil sonlanım noktası 16. haftada ASAS20 yanıtı olan hastaların oranını değerlendirmektedir.

Klinik yanıt

Günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastaların ASAS20 ve ASAS40 yanıtlarında 16. haftada plaseboya kıyasla daha fazla iyileşme görülmüştür (tablo 12). Yanıtlar günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalarda 16. haftadan 48. haftaya kadar sürmüştür.

Tablo 12: 16. haftada ASAS20 ve ASAS40 yanıtları, AS-I çalışması

	Plasebo (N=136)	Günde iki kez 5 mg tofasitinib (N=133)	Plaseboya göre fark (%95 GA)
ASAS20 yanıtı*, %	29	56	27 (16,38) **
ASAS40 yanıtı*, %	13	41	28 (18,38) **

*tip I hata-kontrollü.

** p < 0.0001.

Tofasitinibin etkililiği, bDMARD tedavisi görmemiş hastalar ve TNF'ye yetersiz yanıt verenlerde (IR)/bDMARD tedavisi görmüş (IR dışı) hastalarda gösterilmiştir (tablo 13).

Tablo 13. 16. haftada tedavi öyküsüne göre ASAS20 ve ASAS40 yanıtları, AS-I çalışması

Önceki tedavi öyküsü	Etkinlik sonlanım noktası					
	ASAS20			ASAS40		
	Plasebo N	Günde iki kez 5 mg tofasitinib N	Plaseboya göre fark (% 95 GA)	Plasebo N	Günde iki kez 5 mg tofasitinib N	Plaseboya göre fark (%95 GA)
bDMARD tedavisi görmemiş	105	102	28 (15,41)	105	102	31 (19, 43)

TNFi-IR veya bDMARD Kullanımı (IR dışı)	31	31	23 (1,44)	31	31	19 (2, 37)
---	----	----	--------------	----	----	---------------

ASAS20 = 0'dan 10'a kadar bir ölçekte en az 3 etki alanında başlangıca göre \geq %20'lik bir iyileşme ve \geq 1 birimlik bir artış ve kalan etki alanında %20 ile \geq 1 birimde kötüleşme olmaması; ASAS40 = 0'dan 10'a kadar bir ölçekte en az 3 etki alanında başlangıca göre \geq %40'lık bir iyileşme ve \geq 2 birimlik bir artış ve kalan etki alanında hiç kötüleşme olmaması; bDMARD = biyolojik ilaç; GA= güven aralığı; IR dışı= yetersiz olmayan yanıt; TNFi-IR = tümör veya inhibitör yetersiz yanıtı.

ASAS yanıtının bileşenlerindeki iyileşmeler ve diğer hastalık aktivitesi ölçütleri, tablo 14'de görüldüğü gibi 16. haftada plaseboya kıyasla günde iki kez 5 mg tofasitinib ile daha yüksektir.

İyileşmeler günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalarda 16. haftadan 48. haftaya kadar sürmüştür.

Tablo 14: 16. haftada ASAS bileşenleri ve hastalık aktivitesinin diğer ölçütleri, AS-I çalışması

	Plasebo (N=136)		Günde iki kez 5 mg tofasitinib (N=133)		Plaseboya göre fark (%95 GA)
	Başlangıç (ortalama)	16. hafta (başlangıca göre LSM değişimi)	Başlangıç (ortalama)	16. hafta (başlangıca göre LSM değişimi)	
ASAS bileşenleri					
- Hastalık aktivitesinin hasta global değerlendirmesi (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07,-1,05)**
- Toplam spinal ağrı (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10,-1,14)**
- BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
- İnflamasyon (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI puanı ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**

hsCRP ^{f,*} (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

*tip I hata-kontrollü.

** p < 0.0001.

^a0 = aktif değil veya ağrı yok, 10 = çok aktif veya en şiddetli ağrı şeklinde bir sayısal derecelendirme ölçeğinde ölçülmüştür.

^b0 = kolay ve 10 = imkansız şeklindeki sayısal bir derecelendirme ölçeğinde ölçülmüş Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

^cİnflamasyon, BASDAI'de hasta tarafından bildirilen iki öz sertlik değerlendirmesinin ortalamasıdır.

^dBath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite İndeksi toplam puanı.

^eBath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi.

^fYüksek duyarlılıklı C-reaktif protein.

^gC-reaktif protein ile Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru

LSM= En Küçük Kareler Ortalaması

Sağlıkla ilgili diğer sonuçlar

Günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi (ASQoL) (-4,0'a karşılık -2,0) ve Kronik Hastalık Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi - Yorgunluk (FACIT-F) (6,5'e karşılık 3,1) toplam puanında başlangıca göre 16. haftada plasebo tedavisi gören hastalara kıyasla daha fazla iyileşme görülmüştür (p<0,001). Günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda 16. haftada plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla Kısa Form sağlık anketi versiyon 2 (SF-36v2), Fiziksel Bileşen Özeti (PCS) alanında başlangıca göre sürekli olarak daha fazla iyileşme görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tofasitinibin oral yoldan 11 mg uzatılmış salımlı tablet uygulamasını takiben pik plazma konsantrasyonuna 4 saatte ulaşmıştır ve yarılanma ömrü yaklaşık 6 saat olmuştur. Günde bir kere alımını takiben ihmal edilebilir düzeydeki akümülyasyon ile kararlı durum konsantrasyonuna 48 saat içinde ulaşmıştır. Kararlı durum tofasitinib EAA ve C_{maks} değerleri günde iki kere 5 mg tofasitinib film tablet ve günde bir kere 11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablette aynıdır.

Emilim:

Tofasitinib 11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tabletlerin yüksek yağ içerikli bir yemek ile birlikte alınması, EAA'da herhangi bir değişikliğe neden olmazken, C_{maks}'ı %27 oranında azaltmıştır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra dağılım hacmi 87 L'dir. Kanda dolaşan tofasitinibin yaklaşık %40'ı plazma proteinlerine bağlanır. Tofasitinib, ağırlıklı olarak albümine bağlanmaktadır ve α1-asit glikoproteine bağlanıyor gibi görünmemektedir. Tofasitinib, alyuvarlar ve plazma arasında eşit olarak dağılmaktadır.

Biyotransformasyon:

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

Uzatılmış salımlı tablet ile film kaplı tabletlerin FK karşılaştırması

Günde bir kere tofasitinib 11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet günde 2 kere tofasitinib 5 mg film kaplı tablet ile eşdeğer FK (EAA ve C_{maks}) göstermiştir.

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 immünosüpresyondan kaynaklanan ikincil etkiler görülmüştür. Lenfoma 8 yetişkin maymunun 3'ünde klinik tofasitinib maruziyet seviyesinin 6 veya 3 katında (insanlarda günde iki kez 5 mg veya 10 mg dozunda bağlı olmayan EAA) görülmüştür ve günde 2 kere 5 mg veya 10 mg dozlarında klinik maruziyet seviyesinin 5 veya 2,5 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 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. Jüvenil sıçanlar ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda onaylanmış insan dozundaki maruziyetlerde erkek yada dişilerde kemik gelişiminde tofasitinib ile ilişkili bir etki yoktur.

Jüvenil hayvan çalışmalarında, pediatrik popülasyonların yetişkinlere kıyasla daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu gösteren, tofasitinib ile ilişkili hiçbir bulgu gözlenmemiştir. Jüvenil sıçan fertilitate çalışmasında, gelişimsel toksisiteye dair bir kanıt bulunmamış, cinsel olgunlaşma üzerinde hiçbir etki olmamış ve cinsel olgunluktan sonra üreme toksisitesine (çiftleşme ve doğurganlık) dair hiçbir kanıt kaydedilmemiştir.

1 aylık jüvenil sıçan ve 39 haftalık jüvenil maymun çalışmalarında, bağışıklık ve hematoloji parametreleri üzerinde JAK1/3 ve JAK2 inhibisyonu ile uyumlu tofasitinib ile ilişkili etkiler gözlenmiştir. Bu etkiler tersine çevrilebilir olup benzer maruziyetlerde yetişkin hayvanlarda da gözlemlenenlerle tutarlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Sorbitol (E420)

Hidroksietil selüloz

Kopovidon

Magnezyum stearat

Film kaplama

Selüloz asetat

Hidroksipropil selüloz (E463)

Renk kaplaması (Opadry pembe 03K140024)

HPMC 2910 /Hipromelloz (E 464)

Titanyum dioksit (E171)

Triasetin

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 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.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106

Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2021 / 436

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ