

UYARI:**CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MORTALİTE, MALİGNİTE, MAJÖR KARDİYOYASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MAKO) VE TROMBOZ CİDDİ ENFEKSİYONLAR**

Tofasitinib, ile tedavi edilen hastalarda, hastaneye yatış veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonların gelişmesi açısından risk artmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Bu enfeksiyonların geliştiği hastaların çoğu, eş zamanlı olarak metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünosupresanlar kullanmaktaydı.

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. Aktif tüberkülozlu hastalara tofasitinib verilmemelidir. Hastalar, tofasitinib kullanmadan önce ve tedavi sırasında latent tüberküloz açısından test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, tofasitinib kullanımından önce değerlendirilmelidir.

Kriptokokoz ve pnömositoz dâhil olmak üzere invazif fungal enfeksiyonlar.

Herpes zoster dâhil olmak üzere bakteriyel, viral enfeksiyonlar ve fırsatçı patojenlerin neden 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 kardiyovasküler (KV) risk faktörü bulunan, 50 yaş veya üzeri romatoid artrit (RA) hastalarında başka bir Janus kinaz (JAK) inhibitörü ile tümör nekroz faktörü (TNF) blokerlerini karşılaştıran geniş, randomize, pazarlama sonrası güvenlik çalışmasında, ani kardiyovasküler ölümler dâhil olmak üzere JAK inhibitörü ile tüm nedenlere bağlı daha yüksek mortalite oranı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

MALİGNİTELER

Tofasitinib, ile tedavi edilen hastalarda lenfoma ve diğer maligniteler gözlenmiştir. Başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında, TNF blokeri ile karşılaştırıldığında daha yüksek malignite (melanom dışı cilt kanserleri (MDCK) hariç) oranı gözlenmiştir. Hâlihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4).

MAJÖR KARDİYOYASKÜLER ADVERS OLAYLAR

TNF blokeri ile karşılaştırıldığında başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli (RA) hastalarda, daha yüksek oranda majör kardiyovasküler advers olaylar (MAKO) (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme olarak tanımlanır) gözlenmiştir. Hâlihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır. Miyokard enfarktüsü veya inme geçirmiş olan hastalarda tofasitinibe ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

TROMBOZ

Enflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan JAK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve arteriyel trombozun da dâhil olduğu tromboz olayları meydana gelmiştir. Bu advers olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümle sonuçlanmıştır. TNF blokerleri ile karşılaştırıldığında başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli hastalarda daha yüksek oranda tromboz gözlenmiştir. Risk altındaki hastalar için tofasitinibten kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda tofasitinibe ara verilmeli ve derhal değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin 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

TOSİTİN 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet, 10 mg tofasitinibe eşdeğer 16,156 mg tofasitinib sitrat tuzu içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her tablet ayrıca 117,280 mg laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı) içermektedir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mavi renkli, tek tarafında kırılma çizgisi olan film kaplı yuvarlak tablet.

Çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir, tablet eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Ülseratif kolit

Tofasitinib, konvansiyonel tedaviye ve bir biyolojik ajana yetersiz yanıt veren, yanıtın kaybedildiği veya intolerans gösteren orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti (ÜK) bulunan erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Diğer JAK inhibitörleri, ülseratif kolit için kullanılan biyolojik terapiler veya azatioprin ve siklosporin gibi potent immunsupresifler ile birlikte kullanılması uygun değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tofasitinib tedavisi, tofasitinibin endike olduğu durumların teşhis ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Başlangıç tedavisi: En az 8 hafta süreyle günde 2 kez 10 mg'dır.

8. haftaya kadar yeterli terapötik yarar görmeyen hastalarda günde 2 kez 10 mg başlangıç tedavisi 8 hafta daha (toplam 16 hafta) devam ettirilebilir. Sonrasında idame tedavi olan günde 2 kez 5 mg dozuna geçilir.

Tofasitinib başlangıç tedavisine yeterli yanıt alınmadığı takdirde 16 haftadan sonra günde 2 kez 10 mg pozolojisi sonlandırılmalıdır.

İdame tedavi: Günde 2 kez 5 mg'dır.

ÜK'nın idame tedavisi sırasında bilinen venöz tromboemboli (VTE), majör kardiyovasküler olaylar (MAKO) ve malignite risk faktörleri olan hastalarda tofasitinib 2 kez 10 mg kullanımı önerilmemekle birlikte başka uygun tedavi alternatifi yoksa kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

ÜK tedavisinde günde 2 kez 5 mg dozuna yanıtı azalmış ve alternatif tedavi seçeneklerine (tümör nekroz faktörleri (TNF) gibi) cevap alınamayan; VTE, MAKO ve malignite riskinde artış olmayan hastalarda günde 2 kez 10 mg düşünülebilir.

Günde 2 kez tofasitinib 10 mg dozu idame tedavi olarak mümkün olan en kısa süre ile kullanılmalıdır.

Tedaviye verilen yanıtı devam ettirmek için gereken, etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Tofasitinib tedavisine cevap veren hastalarda, tedavi planına göre kortikosteroidler azaltılmalı veya kesilmelidir.

ÜK tedavisine tekrar başlanması:

Eğer tedavi durduruldu ise tofasitinib ile tedaviye tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer tedavi yanıtında azalma mevcutsa günde 2 kez 10 mg tofasitinib başlangıç tedavisi düşünülebilir.

Klinik çalışmalarda tedaviye ara verme süresi bir yıla kadar uzatılmıştı. Günde 2 kez 10 mg kullanımı ile etkililik 8 haftada tekrar sağlanabilir (bkz Bölüm 5.1).

Yetişkin hastalarda doza ara verilmesi veya kesilmesi

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

Lenfopeni, nötropeni ve anemi gibi doz ile alakalı laboratuvar anormalliklerinin yönetilmesi için tofasitinibe ara verilmesi gerekebilir. Laboratuvar anormalliklerinin şiddetine bağlı olarak doza geçici olarak ara verilmesi veya tamamen bırakılması önerilmektedir (bkz. Tablo 1, 2, 3 ve bkz. Bölüm 4.4).

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

Tablo 1: Düşük Mutlak Lenfosit Sayısı

Düşük Mutlak Lenfosit Değeri (ALC) (bkz. Bölüm 4.4)	
Lab Değeri (hücre/mm^3)	Tavsiye
ALC ≥ 750	Doz korunur.
ALC 500-750	Bu aralıktaki kalıcı düşüşler için (rutin testlerde bu aralıkta 2 ardışık değer) tofasitinib dozu düşürülür ya da tedaviye ara verilir. Günde iki kere 10 mg tofasitinib alan hastalarda, doz günde iki kez 5 mg'a düşürülür. Günde iki kere 5 mg tofasitinib alan hastalarda tedaviye ara verilir. ALC 750 hücre/ mm^3 'den büyük olduğunda tedaviye klinik olarak uygun şekilde devam edilir.
ALC < 500	Laboratuvar değerleri 7 gün içinde tekrarlanan testlerle doğrulandıysa tofasitinib tedavisi kesilir.

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

Tablo 2: Düşük Mutlak Nötrofil Sayısı

Düşük Mutlak Nötrofil Sayısı (ANC) (bkz. Bölüm 4.4)	
Lab Değeri (hücre/mm³)	Tavsiye
ANC >1.000	Doz korunur.
ANC 500-1.000	Bu aralıktaki kalıcı düşüşler için (rutin testlerde bu aralıkta 2 ardışık değer), tofasitinib dozu düşürülür ya da tedaviye ara verilir. Günde iki kere 10 mg tofasitinib alan hastalarda, doz günde iki kez 5 mg'a düşürülür. Günde iki kere 5 mg tofasitinib alan hastalarda tedaviye ara verilir. ANC >1.000 hücre/mm ³ olduğunda, tedaviye klinik olarak uygun şekilde devam edilir.
ANC<500	Laboratuvar değerleri 7 gün içinde tekrarlanan testlerle doğrulandıysa tofasitinib tedavisi kesilir.

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

Tablo 3: Düşük Hemoglobin değeri

Düşük Hemoglobin Değeri (bkz. Bölüm 4.4)	
Lab Değeri (g/dL)	Tavsiye
Hgb ≥9,0 veya önceki değere göre ≤2 g/dL düşüş	Doz korunur.
Hgb <8,0 veya önceki değere göre >2 g/dL düşüş (tekrar testi ile doğrulanmış)	Hemoglobin değerleri normalleşene kadar tofasitinib uygulamasına ara verilir.

Uygulama şekli:

Tofasitinib oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Yutma güçlüğü çeken hastalar için TOSİTİN 10 mg tabletler ezilerek ve su ile alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği için doz ayarlaması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Böbrek Yetmezliği Kategorisi	Kreatinin Klirensi	Doz Ayarlaması
Hafif	50-80 mL/dak	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Orta	30-49 mL/dak	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Şiddetli (hemodiyaliz tedavisi gören hastalar dahil)	<30 mL/dak	Normal böbrek fonksiyonu varlığında günde iki kez 5 mg kullananlarda doz günde bir kez 5 mg'a düşürülmelidir. Normal böbrek fonksiyonu varlığında günde iki kez 10 mg kullananlarda doz günde iki kez 5 mg'a düşürülmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyalizden sonra bile azaltılmış dozda kalınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Karaciğer Yetmezliği kategorisi	Sınıflandırma	Doz Ayarlaması
Hafif	Child Pugh A	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Orta	Child Pugh B	Normal karaciğer fonksiyonu varlığında günde iki kez 5 mg kullananlarda doz günde bir kez 5 mg'a düşürülmelidir. Normal karaciğer fonksiyonu varlığında günde iki kez 10 mg kullananlarda doz günde iki kez 5 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).
Şiddetli	Child Pugh C	Tofasitinib şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. 75 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı veri vardır. 65 yaş ve üzeri hastalarda kullanımı için Bölüm 4.4'e bakınız.

İlaç etkileşimi

Güçlü sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol) alan hastalarda ve CYP3A4'ün orta derecede inhibisyonunun yanı sıra CYP2C19'un güçlü inhibisyonu ile sonuçlanan bir veya daha fazla eş zamanlı tıbbi ürün (örn. flukonazol) alan hastalarda tofasitinib toplam günlük dozu yarı yarıya azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5):

- Günde iki kez 5 mg alan hastalarda tofasitinib dozu günde bir kez 5 mg'a düşürülmelidir.
- Günde iki kez 10 mg alan hastalarda tofasitinib dozu günde iki kez 5 mg'a düşürülmelidir.

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

TOSİTİN aşağıdaki hasta gruplarında yalnızca uygun başka bir tedavi alternatifi mevcut değilse kullanılmalıdır:

- 65 yaş ve üzeri hastalar;
- Mevcut durumda sigara kullanan veya geçmişte uzun süre sigara kullanmış hastalar;
- Diğer kardiyovasküler veya malignite risk faktörlerine sahip olan hastalar;
- Yukarıda listelenenlerin dışında VTE risk faktörlerine sahip olan hastalar

65 yaş ve üzeri hastalarda kullanım

65 yaş ve üzeri hastalarda tofasitinib ile ciddi enfeksiyonlar, miyokard enfarktüsü, maligniteler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin arttığı göz önüne alındığında, tofasitinib bu hastalarda yalnızca uygun tedavi alternatiflerinin mevcut olmaması durumunda kullanılmalıdır (daha fazla ayrıntı için aşağıdaki bölüme ve Bölüm 5.1'e bakınız).

Diğer tedaviler ile kombinasyon

Tofasitinib, artmış immünosupresyon ve enfeksiyon riski olasılığı nedeni ile tümör nekrozu

faktörü (TNF) antagonistleri, interlökin (IL)-1R antagonistleri, IL-6R antagonistleri, anti-CD20 monoklonal antikoları, IL-17 antagonistleri, IL-12/IL-23 antagonistleri, anti-integrinler, selektif ko-stimülasyon modülatörleri gibi biyolojikler ve azatiyoprin, 6-merkaptopürin, siklosporin ve takrolimus gibi potent immünosupresanlar ile birlikte çalışılmamıştır ve bu ilaçlarla kombine kullanımından kaçınılmalıdır.

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

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

Venöz tromboembolizm (VTE)

Tofasitinib alan hastalarda bazılarının ölümcül sonuçları olan pulmoner emboli (PE) ve derin damar trombozu (DVT) dahil olmak üzere ciddi VTE olayları gözlemlenmiştir. 50 yaş ve üzeri ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip romatoid artritli hastalarda yapılan randomize ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasında, VTE riskinde TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığında tofasitinib ile doza bağlı bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Çalışma sonrası gözlemsel analizde bilinen VTE risk faktörleri olan hastalarda tekrar VTE 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 VTE olayları ve sınırlı D-Dimer testi yapılmış olması (yalnızca başlangıçta, 12. ayda ve çalışma bitiminde değerlendirilmiştir) nedeniyle sınırlı yorum yapılabilmektedir. Çalışma boyunca VTE 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 VTE olayları gözlenmemiştir. Bu durum bu çalışmadaki D-dimer testinin duyarlılığının sınırlı olduğunu göstermektedir.

Uygun bir alternatif tedavi mevcut olmadığı sürece, VTE, MAKO ve malignite risk faktörleri bilinen Ülseratif kolit hastalarının idame tedavisi için günde iki kez 10 mg tofasitinib önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

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

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

VTE 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.

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

Retinal venöz tromboz

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda retinal venöz tromboz (RVT) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara RVT'yi işaret eden semptomlar yaşamaları durumunda derhal tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

Ciddi enfeksiyonlar

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

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

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

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

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

Genel olarak yaşlı ve diyabeti olan popülasyonda enfeksiyon sıklığı daha yüksek olduğundan, bu gruptaki hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). 65 yaş 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. Hastalardaki enfeksiyon riskini değerlendirirken lenfosit sayısına dikkat edilmelidir. Tedavinin durdurulması ve lenfopeni için izlenme kriterleri Bölüm 4.2’de belirtilmiştir.

Tüberküloz

TOSİTİN tedavisinden önce hastalar risk ve yarar açısından değerlendirilmelidir:

- Tüberküloza (TB) maruz kalmış hastalar,
- Endemik TB bulunan yerlerde yaşamış ya da buralara seyahat etmiş olan hastalar

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

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

Yeterli tedavi almış olduğu doğrulanamayan latent ya da aktif TB geçmişi olan hastalarda ve latent TB 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 semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Viral reaktivasyon

Tofasitinib alan hastalarda viral reaktivasyon ve herpes virüsü reaktivasyonu vakaları (örneğin, herpes zoster) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

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

- Japon veya Koreli hastalarda.
- ALC 1.000 hücre/mm³'den az olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.2).
- Daha önceden 2 veya daha fazla biyolojik hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç (DMARD) alan uzun süreli RA hastalarında.
- Günde 2 kere 10 mg kullanan hastalarda

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

Major advers kardiyovasküler olaylar (miyokard enfarktüsü dahil)

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

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan bir randomize ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasında TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla tofasitinib kullananlarda miyokard enfarktüsün görülme sıklığının artışı gözlenmiştir (bakınız Bölüm 4.8 ve 5.1). 65 yaş ve üzerinde halen veya geçmişte uzun süredir sigara içen ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ya da diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda tofasitinib yalnızca uygun tedavi alternatifi yok ise kullanılmalıdır (bkz Bölüm 5.1).

Pazarlama sonrası kullanımda tofasitinib alan RA hastalarında en az bir doğrulanmış progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakası bildirilmiştir. PML ölümcül olabilir ve yeni başlayan veya kötüleşen nörolojik semptomları olan immünsuprese hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Maligniteler ve lenfoproliferatif hastalık

Tofasitinib kişinin malignitelere karşı savunma mekanizmasını etkileyebilir.

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan bir randomize ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasında TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla tofasitinib kullananlarda, özellikle melanom dışı cilt kanseri (NMSC), akciğer kanseri ve lenfoma malignitelerin görülme sıklığının arttığı görülmüştür (bakınız Bölüm 4.8 ve 5.1).

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda melanom dışı cilt kanseri (NMSC) akciğer kanserleri ve lenfoma, diğer klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda da gözlemlenmiştir.

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

65 yaş ve üzerinde halen veya geçmişte uzun süredir sigara içen ve diğer malignite risk faktörleri olan hastalarda (Örneğin başarılı bir şekilde tedavi edilmiş melanom dışı cilt kanseri

dışında mevcut malignite veya malignite öyküsü) sadece alternatif uygun bir tedavi yoksa tofasitinib kullanılmalıdır (bakınız Bölüm 5.1). Özellikle cilt kanseri riski yüksek olan hastalar olmak üzere tüm hastalar için periyodik cilt muayenesi önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

İnterstisyel akciğer hastalığı

Kronik akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda enfeksiyona daha yatkın olmaları nedeniyle dikkatli olunması önerilir. RA klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrasında tofasitinib kullanan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı olayları (bazılarının ölümcül sonuçları olmuştur) bildirilmiştir. Bu olaylarda Janus kinaz (JAK) inhibisyonunun etkisi bilinmemektedir. Asyalı RA hastalarının interstisyel akciğer hastalığı riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu sebeple bu hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Gastrointestinal perforasyon

Klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon olguları rapor edilmiştir ancak bu olaylarda JAK inhibisyonunun rolü bilinmemektedir. Gastrointestinal perforasyon riski artmış olan (örneğin divertikülit geçmişi, kortikosteroidler ve/veya nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlarla birlikte kullanım) hastalarda tofasitinib dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yeni başlayan abdominal belirti ve bulgular ile hastaneye başvuran hastalar, gastrointestinal perforasyonun erken tanısına yönelik olarak derhal değerlendirilmelidir.

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 enzimleri

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

Hipersensitivite

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

Laboratuvar parametreleri

Lenfositler

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

Nötrofiller

Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış nötropeni (<2.000 hücre/ mm^3) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. ANC değerinin 1.000 hücre/ mm^3 'den daha düşük olan hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması önerilmemektedir. Tedavi başlangıcında, 4-8 hafta sonra ve ardından her 3 ayda bir nötrofil sayıları izlenmelidir. ANC baz alınarak önerilen düzenlemeler için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Hemoglobin

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

Lipid değerlerinin izlenmesi

Tofasitinib tedavisi, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi lipid parametrelerindeki artışlar ile ilişkilendirilmiştir. Maksimum etkiler genellikle 6 hafta içinde gözlenmiştir. Lipid parametrelerinin değerlendirilmesi tofasitinib ile tedavinin başlamasından 8 hafta sonra gerçekleştirilmelidir. Hastalar, hiperlipidemi tedavisine yönelik klinik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Tofasitinib ile ilişkilendirilen total ve LDL kolesterolü artışları, statin tedavisi ile tedavi öncesi seviyelere düşürülebilmektedir.

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

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

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

Bu tıbbi ürün, her tablette $117,28$ mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların TOSİTİN'in farmakokinetiğini (PK) etkileme potansiyelleri

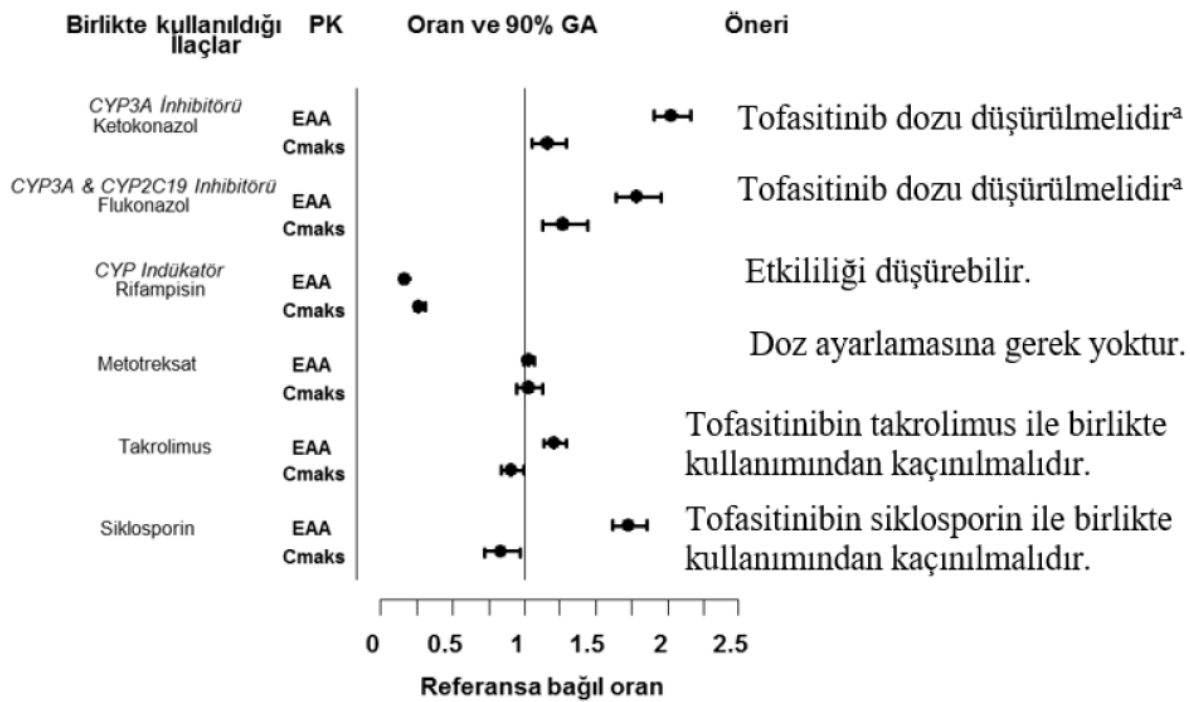
Tofasitinib, CYP3A4 ile metabolize edildiğinden, CYP3A4'ü inhibe eden ya da indükleyen ilaçlar ile etkileşimi olabilir. Tofasitinib maruziyeti, potent CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol)

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 TOSİTİN 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 Cmaks değerini artırırken takrolimus, siklosporin ve rifampisin ile birlikte kullanılması tofasitinibin Cmaks değerini azaltmaktadır. RA hastalarında MTX ile eşzamanlı olarak uygulamanın (haftada bir kez 15-25 mg MTX), tofasitinib farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır.

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



Not: Referans gruba TOSİTİN tek başına uygulanmıştır.

^aGünde iki kez 10 mg alan hastalarda tofasitinib dozu günde iki kez 5 mg'a düşürülmelidir. Günde iki kez 5 mg alan hastalarda tofasitinib dozu günde bir kez 5 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Tofasitinibin diğer ilaçların Farmakokinetik (PK) 'larını etkileme potansiyeli

Sağlıklı kadın gönüllülerde tofasitinibin birlikte uygulandığı oral kontraseptiflerin (levonorgestrel ve etinil estradiol) farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

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

gerektirmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Klinik etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

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 ve iyi kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Tofasitinibin sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik olduğu ve doğumu ve doğum öncesi/doğum sonrası gelişimi etkilediği gösterilmiştir (bkz.Bölüm 5.3).

İhtiyati tedbir olarak tofasitinib gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Tofasitinibin insan üremesi üzerine etkisini belirlemek için formal bir çalışma yapılmamıştır. Tofasitinib dişi sıçanların fertilitelerini bozarken erkek sıçanların fertilitesi üzerine etkisi yoktur (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

Romatooid artrit

En yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar, ciddi enfeksiyonlar olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). 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). Tofasitinib kullanımı ile fırsatçı enfeksiyonlar arasından TB ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, kriptokok, histoplasmoz, özofageal kandidiyaz, multidermatomal herpes zoster, sitomegalovirüs, BK virüsü enfeksiyonları ve listeriyoz 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 güvenlik profili tofasitinib ile tedavi edilen RA hastalarında gözlenen güvenlik profili ile uyumludur.

Ankilozan spondilit

Genel olarak, tofasitinib ile tedavi edilen aktif AS hastalarında gözlemlenen güvenlik profili, tofasitinib ile tedavi edilen RA hastalarında gözlemlenen güvenlik profili ile uyumludur.

Ülseratif kolit

İndüksiyon çalışmalarında günde iki kez 10 mg tofasitinib alan hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, nazofarenjit, bulantı ve artraljidir.

Tofasitinib ve plasebo tedavi grupları arasında yapılan indüksiyon ve idame çalışmalarında, en yaygın ciddi advers reaksiyon kategorileri gastrointestinal bozukluklar ve enfeksiyonlardı ve en yaygın ciddi advers reaksiyon ÜK'nin kötüleşmesiydi.

Genel olarak, tofasitinib ile tedavi edilen ÜK'li hastalarda gözlemlenen güvenlik profili, RA endikasyonunda tofasitinibin güvenlik profili ile tutarlıydı.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

RA,PsA, AS ve ÜK hastalarında yapılan klinik çalışmalara göre advers ilaç reaksiyonları, sistem/organsınıfı 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 ciddiyet sırasına göre yer almaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İdrar yolları enfeksiyonu, bronşit, herpes zoster, influenza, sinüzit, farenjit, pnömoni, nazofarenjit

Yaygın olmayan: Herpes simpleks, viral enfeksiyon, viral gastroenterit, selülit, piyelonefrit, divertikülit, tüberküloz

Seyrek: Ürosepsis, sitomegalovirus enfeksiyonu, dissemine tüberküloz, *Pnömosistis jiroveci* pnömonisi, bakteriyemi, sepsis, bakteriyel artrit, bakteriyel pnömoni, pnömokokal pnömoni

Çok seyrek: *Mikobakteriyum avium* kompleks enfeksiyonu, merkezi sinir sistemi tüberkülozu, kriptokokal menenjit, ensefalit, nekrotizan fasiit, stafilokokal bakteremi, 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: Nötropeni, lökopeni

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Dehidratasyon, hiperlipidemi, dislipidemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Parestezi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboemboli**

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Sinüs konjesyonu, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik steatoz, hepatik enzim artışı, transaminaz artışı, gama glutamil transferaz artışı,

Seyrek: Anormal karaciğer test sonuçları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, akne

Yaygın olmayan: Pruritus, eritem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Yaygın olmayan: Tendinit, eklem şişliği

Seyrek: Muskuloskeletal ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem

Yaygın olmayan: Pireksi, yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatin fosfokinaz düzeyi artışı

Yaygın olmayan: Kan kreatinin artışı, kan kolesterol düzeyi artışı, düşük dansite 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 tromboembolizm

Romatoid artrit

50 yaş ve üzeri ve en az bir kardiyovasküler (KV) risk faktörüne sahip olan romatoid artrit hastalarında ruhsatlandırma sonrası yapılan geniş (N:4.362), randomize güvenlik surveyans çalışmasında, tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda, TNF inhibitörlerine kıyasla artan ve doza bağlı bir insidansla VTE gözlemlendi (bkz. Bölüm 5.1). Bu olayların çoğu ciddiydi ve bazıları ölümle sonuçlandı. Günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için PE için insidans oranları (%95 CI) sırasıyla 100 hasta-yıl başına olay olan 0,50 (0,32-0,74), 0,17 (0,08-0,33) ve 0,06 (0,01-0,17) hastaydı. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve günde iki kez 5 mg tofasitinib için PE için tehlike oranı (HR) sırasıyla 8,26 (2,49-27,43) ve 2,93 (0,79-10,83) idi (bkz. Bölüm 5.1). Tofasitinib ile tedavi edilen ve PE görülen hastaların çoğunda (%97) VTE risk faktörleri vardı.

Ankilozan spondilit

Kombine Faz 2 ve Faz 3 randomize kontrollü klinik çalışmalarda, 48 haftaya kadar tofasitinib alan 420 hastada (233 hasta yılı gözlem) VTE olayı görülmemiştir.

Ülseratif kolit (ÜK)

Devam eden ÜK uzatma çalışmasında, günde iki kez 10 mg tofasitinib kullanan ve altta yatan VTE risk faktörü/faktörleri olan hastalarda PE ve DVT vakaları gözlenmiştir.

Genel enfeksiyonlar

Romatoid artrit

0-3 ay boyunca, kontrollü klinik Faz 3 çalışmalarında, 5 mg BID (toplam 616 hasta) ve 10 mg BID (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 çalışmalarında, 5 mg BID (toplam 973 hasta) ve 10 mg BID (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).

Tüm ilaç kullanan popülasyonun (toplam 4.867 hasta) uzun dönem güvenlik verisinde, tofasitinib ile genel enfeksiyon oranı, 100 hasta-yılı başına 46,1 olay olmuştur (5 mg ve 10 mg BID için sırasıyla 43,8 ve 47,2). Monoterapi alan hastalar için (toplam 1.750), oran 100 hasta-yılı başına 5 mg ve 10 mg BID 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 5 mg ve 10mg BID için sırasıyla 41,0 ve 50,3 olay olarak gerçekleşmiştir.

Ankilozan spondilit

Kombine Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarda, 16 haftaya kadar olan plasebo kontrollü dönemde, günde iki kez 5 mg tofasitinib grubunda (185 hasta) enfeksiyonların sıklığı %27,6 ve plasebo grubundaki sıklık (187 hasta) %23,0 idi. Kombine Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarında, 48 haftaya kadar günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen 316 hasta arasında enfeksiyon sıklığı %35,1 olmuştur.

Ülseratif kolit

Randomize 8 haftalık Faz 2/3 indüksiyon çalışmalarında, enfeksiyonlu hastaların oranı günde iki kez 10 mg tofasitinib grubunda %21,1 (198 hasta), plasebo grubunda ise %15,2 (43 hasta) olmuştur. Randomize 52 haftalık faz 3 idame çalışmasında enfeksiyonlu hastaların oranı günde iki kez 5 mg tofasitinib gruplarında %35,9 (71 hasta) ve günde iki kez 10 mg tofasitinib gruplarında %39,8 (78 hasta), plasebo grubunda bu oran %24,2 (48 hasta)'dır.

Tofasitinib ile tüm tedavi deneyiminde, en sık bildirilen enfeksiyon, hastaların %18,2'sinde (211 hasta) meydana gelen nazofarenjit olmuştur.

Tofasitinib ile tüm tedavi deneyiminde, enfeksiyonların genel insidans oranı 100 hasta-yılı başına 60,3 olaydı (hastaların %49,4'ü; toplam 572 hasta).

Ciddi enfeksiyonlar

Romatoid artrit

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

6, 12 veya 24 ay süreli çalışmalarda, DMARD'lar ile kombinasyon halinde uygulanan 5 mg BID ve 10 mg BID tofasitinib gruplarında ciddi enfeksiyon oranları 100 hasta yılı başına sırasıyla 3,6 ve 3,4 olay iken, plasebo ile birlikte DMARD uygulanan grupta 100 hasta yılı başına 1,7 olay olarak gerçekleşmiştir.

Tüm ilaç kullanan popülasyonun uzun dönem güvenlik verisinde, genel ciddi enfeksiyon oranları 5 ve 10 mg BID tofasitinib tedavisi alan gruplar için 100 hasta yılı başına sırasıyla 2,4 ve 3,0 hasta 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 risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri RA hastalarında yapılan büyük (N=4.362) randomize bir ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasında, TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığında tofasitinib ile ciddi enfeksiyonlarda doza bağlı bir artış gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için ciddi enfeksiyonların görülme oranları (%95 GA) 100 hasta yılı başına sırasıyla 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23) ve 2,44 (2,02, 2,92) hastaydı. TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığında, ciddi enfeksiyonlara yönelik tehlike 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) olmuştur.

Ankilozan spondilit

Kombine Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarında, 48 haftaya kadar günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen 316 hasta arasında, 100 hasta yılı başına 0,43 hasta oranına yol açan ciddi bir enfeksiyon (aseptik menenjit) görülmüştür.

Ülseratif kolit

ÜK klinik çalışmalarında ciddi enfeksiyonların insidans oranları ve türleri genellikle tofasitinib monoterapi tedavi gruplarıyla yapılan RA klinik çalışmalarında bildirilenlere benzerdi.

Yaşlı hastalarda ciddi enfeksiyonlar

Çalışma I ila VI'ya (bkz. Bölüm 5.1) dahil edilmiş olan 4,271 RA hastasının 608'i 65 yaş ve üzerinde, bu hastaların da 85'i 75 ve üzeri yaştadır. Tofasitinib ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda gözlenen ciddi enfeksiyon sıklığı, 65 yaş altı hastalarda görülen 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 kere 5 mg tofasitinib kullanımına kıyasla günde iki kere 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 güvenlilik çalışmasından elde edilen veriler, günde bir kez uygulanan 11 mg tofasitinib için günde iki kez uygulanan 5 mg tofasitinibe kıyasla oran olarak daha yüksek ciddi enfeksiyon insidansı gözlemlendiğini göstermiştir.

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

Viral reaktivasyon

Tofasitinib ile tedavi edilen Japon ve Koreli hastalarda veya daha önce iki veya daha fazla biyolojik DMARD almış olan uzun süreli RA hastalarında, ALC değeri 1.000 hücre/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 risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri RA hastalarında yapılan büyük (N=4.362) randomize bir ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığında tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda herpes zoster olaylarında bir artış gözlemlenmiştir. Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için herpes zoster insidans oranları (%95 GA) sırasıyla 100 hasta yılı başına 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) ve 1,18 (0,90, 1,52) hastaydı.

Laboratuvar testleri

Lenfositler

Kontrollü RA klinik çalışmalarında, hem 5 mg BID hem de 10 mg BID 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, hem 5 mg BID hem de 10 mg BID 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 değeri 750 hücre/mm³'ün altına inmesi, ciddi enfeksiyonların artışı ile ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

ÜK'deki klinik çalışmalarda, tofasitinib tedavisiyle ALC'de gözlenen değişiklikler, RA'daki klinik çalışmalarda gözlenen değişikliklerle uyumludur.

Nötrofiller

Kontrollü RA klinik çalışmalarda, hem 5 mg BID hem de 10 mg BID 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).

ÜK'deki klinik çalışmalarda, tofasitinib tedavisiyle MNS'de gözlemlenen değişiklikler, RA'daki klinik çalışmalarda gözlemlenen değişikliklerle uyumludur.

Trombositler

Faz 3 kontrollü klinik çalışmalardaki hastalar (RA, PsA, AS, ÜK) kayıta uygun olmak için trombosit düzeyleri $\geq 100,000$ hücre/mm³ sahip olmaları gerekmektedir. Bu nedenle, trombosit düzeyleri $< 100,000$ hücre/mm³ olan hastalar için tofasitinib ile tedaviye başlamadan önce 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 5 mg ve 10 mg BID alan hastaların sırasıyla %1,65, %0,41 ve %0'ında $> 3xULN$ ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, plasebo, tofasitinib 5 mg ve 10 mg BID 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 5 mg ve 10 mg BID alan hastaların sırasıyla %7,1, %3,0 ve %3,0'ünde $> 3xULN$ ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, MTX, TOSİTİN 5 mg ve 10 mg BID 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 5 mg ve 10 mg BID alan hastaların sırasıyla %0,9, %1,24 ve %1,14'ünde $> 3xULN$ ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda plasebo, tofasitinib 5 mg ve 10 mg BID 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 5 mg ve 10 mg BID alan hastaların sırasıyla %1,1 ve %1,4'ünde $> 3xULN$ ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib 5 mg ve 10 mg BID gruplarının her ikisinde de $< 1,0$ oranında $> 3xULN$ AST artışı gözlenmiştir. Eş zamanlı DMARD alan hastaların dahil edildiği uzun dönem RA uzatma çalışmalarında, tofasitinib 5 mg ve 10 mg BID alan hastaların sırasıyla %1,8 ve %1,6'sında $> 3xULN$ ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib 5 mg ve 10 mg BID gruplarının ikisinde de $< 1,0$ oranında $> 3xULN$

AST artışı gözlenmiştir.

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri RA hastalarında yapılan büyük (N=4.362) randomize bir ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasında, günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri alan hastaların sırasıyla %6,01, %6,54 ve %3,77'sinde >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri alan hastaların sırasıyla %3,21, %4,57 ve %2,38'inde >3xULN AST artışı gözlenmiştir.

ÜK'deki klinik çalışmalarda tofasitinib tedavisiyle karaciğer enzim testlerinde gözlenen değişiklikler, RA'daki klinik çalışmalarda gözlenen değişikliklerle uyumludur.

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

Tofasitinib tedavisinin bırakılmasını takiben lipid seviyeleri başlangıç düzeyine dönmüştür.

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

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

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

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri RA hastalarında yapılan büyük (N=4.362) randomize bir ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasında, başlangıçtan 24 aya kadar lipid parametrelerindeki değişiklikler aşağıda özetlenmiştir:

- Ortalama LDL kolesterolü, günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörü alan hastalarda 12. ayda sırasıyla %13,80, %17,04 ve %5,50 artmıştır. 24. ayda artış sırasıyla %12,71, %18,14 ve %3,64 olmuştur,
- Ortalama HDL kolesterol, günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörü alan hastalarda 12. ayda sırasıyla %11,71, %13,63 ve %2,82 artmıştır. 24. ayda artış sırasıyla %11,58, %13,54 ve %1,42 olmuştur.

ÜK'deki klinik çalışmalarda, tofasitinib tedavisiyle lipidlerde gözlenen değişiklikler, RA'daki klinik çalışmalarda gözlenen değişikliklerle uyumludur.

Miyokard enfarktüsü

Romatoid artrit

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri RA hastalarında yapılan büyük (N=4.362) randomize ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasında, ölümcül

olmayan miyokard enfarktüsü insidans oranları (%95 GA) günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için, 100 hasta yılı başına sırasıyla 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) ve 0,16 (0,07, 0,31) hastadır. TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığında tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda benzer oranlarda az sayıda ölümcül miyokard enfarktüsü rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Çalışma en az 1500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektirdi.

NMSC hariç maligniteler

Romatoid artrit

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri RA hastalarında yapılan büyük (N=4.362) randomize ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasında, akciğer kanseri insidans oranları (%95 GA) günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için, 100 hasta yılı başına sırasıyla 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) ve 0,13 (0,05, 0,26) hastadır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Çalışma en az 1500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektirmiştir.

Lenfoma insidans oranları (%95 GA) günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için sırasıyla 100 hasta yılı başına 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) ve 0,02 (0,00, 0,10) hasta olmuştur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresanlar, Janus ilişkili kinaz (JAK) inhibitörleri
ATC kodu: L04AF01

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 çiftleriolarak 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, -6, -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 aydan fazla tofasitinib dozu sonrası toplam serum IgG, IgM ve IgA seviyelerindeki değişiklikler küçüktür, doz bağımlı değildir ve plaseboda görülenlerle benzerdir ki bu da sistemik hümmoral supresyonun yokluğuna işaret etmiştir.

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

Aşı çalışmaları

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

RA hastalarında, günde iki kez 5 mg tofasitinib veya plasebo ile 12 haftalık tedavi başlatılmadan 2 ila 3 hafta öncesinde canlı atenüe bir Herpes virüs aşısı ile immünize edilmiş daha önce MTX kullanan hastalar üzerinde kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 6. haftada hem tofasitinib ve hem de plasebo ile tedavi edilen hastalarda VZV'ye hümmoral ve hüccresel yanıtlara dair kanıtlar görülmüştür. Bu yanıtlar 50 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerde gözlemlenmiş olanlara benzerdir. Geçmişte varisella enfeksiyonu öyküsü ve başlangıç seviyesinde anti-varisella antikoru 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 aşığı gecikmiş olsa da sağlam, hümmoral ve hüccresel bir yanıt vermiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Romatoid artrit

Tofasitinibin etkililik ve güvenliliğı, 18 yaşından büyük ve Amerikan Romatoloji Derneğinin kriterlerine göre aktif RA tanısı konmuş hastaların dahil olduğu 6 randomize, çift-kör, çok

merkezli klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Tablo 4’de çalışma dizaynına ve popülasyonun özelliklerine dair bilgiler bulunmaktadır.

Tablo 4: RA’lı Hastalarda Günde İki Defa 5 ve 10 mg Tofasitinib Dozlarının Faz 3 Klinik Çalışmaları

Çalışmalar	Çalışma I (ORAL Solo)	Çalışma II (ORAL Sync)	Çalışma III (ORAL Standard)	Çalışma IV (ORAL Scan)	Çalışma V (ORAL Step)	Çalışma VI (ORAL Start)	Çalışma VII (ORAL Strategy)
Popülasyon	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naif ^a	MTX-IR
Kontrol	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	MTX	MTX ADA
Önceki tedavi	Yok ^b	csDMARD’lar	MTX	MTX	MTX	Yok ^b	3 Paralel kollu: • 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 karşılaştırılması
Tedavi alan hasta sayısı	610	792	717	797	399	956	1.146
Toplam çalışma süresi	6 ay	1 yıl	1 yıl	2 yıl	6 ay	2 yıl	1 yıl
Koprimer etkililik sonlanım noktası ^c	3. ay: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)<2,6	6. ay: ACR20 DAS28 – 4(ESR)<2,6 3. ay: HAQ-DI	6. ay: ACR20 DAS28-4(ESR)<2,6 3. ay: HAQ-DI	6. ay: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR)<2,6 3. ay: HAQ-DI	3. ay: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)<2,6	6. ay: mTSS ACR70	6. ay: ACR50
Günde 2 kez 5 veya 10 mg tofasitinib için zorunlu plasebo kurtarma zamanı	3. ay	6. ay (3. ayda tofasitinibe 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 $\geq$ % 20 ($\geq$ % 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 yanıtı alınan tofasitinib ile tedavi gören hastaların yüzdeleri Tablo 5’te verilmiştir. Tüm çalışmalarda, günde iki kez 5 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 yanıtı 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 gibi erken bir sürede) 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 indeksi skorları; ağrı değerlendirmesi ve CRP.

Tablo 5: ACR Yanıtı Elde Edilen Hastaların Oranı (%)

ORAL Solo: DMARD Yetersiz Yanıt Verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo N=122	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib Monoterapi N=241	Günde İki Kez 10mg 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 İki Kez 5mg tofasitinib + DMARD(s) N=312	Günde İki Kez 10mg 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 İki Kez 5 mg tofasitinib + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ACR20		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197
	3. ay	26	59***	57***
	6. ay	28	51***	51***
	12. ay	NA	48	49
ACR50	3. ay	7	33***	27***
	6. ay	12	36***	34***
	12. ay	NA	36	36
ACR70	3. ay	2	12**	15***
	6. ay	2	19***	21***
	12. ay	NA	22	23
ORAL Scan: MTX Yetersiz Yanıt Verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo + MTX N=156	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib + MTX N=316	Günde İki 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 İnhibitor Yetersiz Yanıt Verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo + MTX N=132	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib + MTX N=133	Günde İki Kez 10 mg tofasitinib + MTX N=134
ACR20	3. ay	24	41*	48***
	6. ay	NA	51	54
ACR50	3. ay	8	26***	28***
	6. ay	NA	37	30
ACR70	3. ay	2	14***	10*
	6. ay	NA	16	16
ORAL Start: MTX-naif				
Sonlanım noktası	Zaman	MTX N=184	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib Monoterapi N=370	Günde İki 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 İki Kez 5 mg tofasitinib N=384	Günde İki 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 $\geq$ %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 (ortalama iyileşme) 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 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: 3. ve 6. Aylarda DAS28-4(Esr) <2,6 Oranında Düzelmeye Gözlenen Gönüllülerin Sayısı(%)

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

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

Radyografik yanıt

ORAL Scan ve ORAL Start çalışmalarında, yapısal eklem hasarının ilerlemesinin inhibisyonu radyolojik olarak değerlendirilmiş ve mTSS ve bileşenleri, erozyon skoru ve eklem boşluğu daralması (JSN) skorunda 6. ve 12. aylarda başlangıçtan itibaren ortalama 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 7'de görüldüğü gibi 6. ve

12. aylarda MTX'e kıyasla yapısal hasarın ilerlemesinde anlamlı olarak daha yüksek oranda inhibisyon görülmüş ve bu inhibisyon 24. ayda da muhafaza edilmiştir. Erozyon ve JSN skoru analizleri genel sonuçlar ile uyumludur.

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

Tablo 7: 6. ay ve 12. aydaki Radyografik Değişiklikler

	ORAL Scan: MTX'e Yetersiz Yanıt Verenler				
	Plasebo + MTX N=139 Ortalama (SD) ^a	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib + MTX N=277 Ortalama (SD) ^a	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib + MTX Plasebodan Ortalama Fark ^b (GA)	Günde İki Kez 10 mg tofasitinib + MTX N=290 Ortalama (SD) ^a	Günde İki 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 İki Kez 5mg tofasitinib N=344 Ortalama (SD) ^a	Günde İki Kez 5 mg tofasitinibin MTX'ten Ortalama Fark ^d (GA)	Günde İki Kez 10 mg tofasitinib N=368 Ortalama (SD) ^a	Günde İki 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 değişiklidir.

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

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilgili sonuçlar

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 10mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ORAL Solo ve ORAL Sync çalışmalarında daha 2. haftada fiziksel fonksiyon açısından plaseboya kıyasla daha fazla iyileşme görülmüştür. ORAL Standard, ORAL Step ve ORAL Sync çalışmalarında HAQ-DI açısından başlangıçtan itibaren değişiklikler Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: 3. Ayda Başlangıçtan İtibaren HAQ-DI'deki Ortalama LS Değişikliği

Plasebo + MTX	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib + MTX	Günde İki 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 İnhibitörüne Yetersiz Yanıt			
N=118	N=117	N=125	Geçersiz
-0,18	-0,43***	-0,46***	Geçersiz
Plasebo + DMARD(s)	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib + DMARD(s)	Günde İki 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 ölçüdedaha fazla iyileşme göstermiştir. ORAL Standard ve ORAL Scan çalışmalarında, her iki ölçekteki ortalama iyileşmeler tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda 12. aya kadar korunmuştur.

Klinik yanıtların devamlılığı

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

Tofasitinib tedavisinin etkililiğinin 5 yıla kadar kalıcı olduğuna dair kanıtlar, en az bir ek kardiyovasküler risk faktörü bulunan 50 yaş ve üzeri RA hastalarında yapılan randomize bir ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasından elde edilen verilerden ayrıca 8 yıla kadar olan tamamlanmış açık etiketli, uzun dönem takip çalışmasından da elde edilmiştir.

Uzun vadeli kontrollü güvenlik verileri

ORAL Sürveyans Çalışması (A3921133), en az 50 yaşında ve daha büyük olan ve en az bir kardiyovasküler risk faktörüne sahip olan romatoid artrit hastalarına yönelik geniş (N=4362), devam eden, randomize, aktif kontrollü bir ruhsatlandırma sonrası güvenlik gözetim çalışmasıdır (KV risk faktörleri: mevcut sigara içicisi, hipertansiyon tanısı, diabetes mellitus, ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü, revaskülarizasyon prosedürü dahil olmak üzere koroner arter hastalığı öyküsü, koroner arter baypas greftleme, miyokard enfarktüsü, kalp durması, kararsız angina, akut koroner sendrom ve RA ile ilişkili eklem dışı hastalık varlığı, örneğin nodüller, Sjögren sendromu, kronik hastalık anemisi, pulmoner belirtiler). Halen veya geçmişte sigara içmiş olan tofasitinib hastalarının çoğunluğunun (%90'ından fazlasının) 10 yıldan fazla sigara içme süresi vardı ve ortalama sigara içme yılı sırasıyla 35,0 ve 39,0 idi. Hastaların çalışmaya girişte sabit dozda metotreksat almaları gerekiyordu; Çalışma sırasında doz ayarlamasına izin verildi.

Hastalar, günde iki kez açık etiketli tofasitinib 10 mg, günde iki kez 5 mg tofasitinib veya bir TNF inhibitörü (TNF inhibitörü, haftada bir kez etanersept 50 mg veya iki haftada bir adalimumab 40 mg idi) için 1:1:1 oranında randomize edildi. Eş-birincil sonlanım noktaları, karar verilmiş malignite (NMSC hariç) ve karar verilmiş majör advers kardiyovasküler olaylardır (MAKO); kümülatif insidans ve son noktaların istatistiksel değerlendirmesi kördür. Çalışma, en az 1500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektiren olay destekli bir çalışmadır. Günde iki kez 10 mg tofasitinibin çalışma tedavisi durdurulmuş ve doza bağlı bir venöz tromboembolik olay (VTE) sinyali nedeniyle hastalar günde iki kez 5 mg'a geçirilmiştir. Günde iki kez 10 mg tofasitinib tedavi kolundaki hastalar için, doz değişiminden önce ve sonra toplanan veriler orijinal olarak randomize tedavi gruplarında analiz edildi.

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

Her bir randomize tedavi kolu için MAKO, miyokard enfarktüsü, NMSC harici maligniteler, akciğer kanseri ve lenfoma nihai sonuçlar aşağıda verilmiştir.

MAKO (miyokard enfarktüsü dahil) ve venöz tromboemboli (VTE)

TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünde artış gözlenmiştir. TNF inhibitörüyle karşılaştırıldığında tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda VTE olayında doza bağlı bir artış gözlenmiştir. (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)

Tablo 9: MAKO ve miyokard enfarktüsü ve venöz tromboemboli (VTE) için insidans ve risk oranları için insidans ve risk oranları

	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	Günde iki kez 10 mg tofasitinib ^a	Bütün tofasitinibler ^b	TNF inhibitörü (TNFi)
MAKO^c				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,91 (0,67, 1,21)	1,05 (0,78, 1,38)	0,98 (0,79, 1,19)	0,73 (0,52, 1,01)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Ölümcül MI^c				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (%95 GA) karşı TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	

Ölümcül olmayan MI^c				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HR (%95 GA) karşı TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
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 içinde meydana gelen olaylara dayanır. Kısaltmalar: MAKO= major advers kardiyovasküler olaylar, MI = miyokard enfarktüsü, VTE = Venöz Tromboembolizm, PE= Pulmoner Embolizm, 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 (miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı, stabil angina pectoris veya koroner arter prosedürlerini içerir) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Maligniteler

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

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

	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	Günde iki kez 10 mg tofasitinib^b	Bütün tofasitinibler^c	TNF inhibitörü (TNFi)
NMSC harici maligniteler				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	

Akciğer Kanseri				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HR (%95 GA) karşı TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Lenfoma				
IR (%95 GA) her 100 hasta yılı	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HR (%95 GA) karşı TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
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, (akciğer kanseri ve lenfoma) maligniteler için, tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden sonra çalışmanın sonuna kadar meydana gelen olaylara dayanmaktadır. NMSC için tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden sonraki 28 gün içinde meydana gelen olaylara dayanmaktadır.

^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 inhibitörleriyle karşılaştırıldığında tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda mortalitede artış gözlenmiştir. Ölümün başlıca nedeni kardiyovasküler olaylar, enfeksiyonlar ve maligniteler olmuştur.

Tablo 11: Mortalite için insidans oranı ve tehlike oranı^a

	Günde iki kez 5 mg tofasitinib	Günde iki kez 10 mg tofasitinib^b	Bütün tofasitinibler^c	TNF inhibitörü (TNFi)
Mortalite (tüm sebepler)				
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)	
Ölümcül enfeksiyonlar				
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)	
Ölümcül KV olayları				

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)	
Ölümcül maligniteler				
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, sonsuz)	2,53 (0,30, 21,64)	

^a Tedavi sırasında veya tedavinin kesilmesinden sonraki 28 gün içinde meydana gelen olaylara dayanmaktadır.

^b Günde iki kez 10 mg tofasitinib tedavi grubu, bir çalışma modifikasyonu sonucunda günde iki kez 10 mg tofasitinibten günde iki kez 5 mg tofasitinibe geçen hastalardan elde edilen verileri içerir.

^c Günde iki kez 5 mg tofasitinib ve günde iki kez 10 mg tofasitinib kombinasyonu.

Kısaltmalar: TNF = tümör nekroz faktörü, IR = insidans oranı, HR = tehlike oranı, GA = güven aralığı, KV = kardiyovasküler

Psoriatik artrit

Tofasitinibin 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 oranıydı 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) adalimumabi 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 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 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12: OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND Çalışmalarında Klinik Yanıt Elde Edilen PsAHastalarının Oranı (%) ve Başlangıça 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 İki Kez 5mg tofasitinib	40 mg Adalimumab SC q2W	Plasebo	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. ay	%33	%50 ^{d,*}	%52 [*]	%24	%50 ^{d,***}
6. ay	NA	%59	%64	NA	%60
12. ay	NA	%68	%60	-	-
ACR50					
3. ay	%10	%28 ^{e,**}	%33 ^{***}	%15	%30 ^{e,*}
6. ay	NA	%38	%42	NA	%38
12. ay	NA	%45	%41	-	-
ACR70					
3. ay	%5	%17 ^{e,*}	%19 [*]	%10	%17
6. ay	NA	%18	%30	NA	%21
12. ay	NA	%23	%29	-	-
ΔLEI ^f					
3. ay	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6. ay	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. ay	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. ay	-2	-3,5	-4	-1,9	-5,2 [*]
6. ay	NA	-5,2	-5,4	NA	-6
12. ay	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI7 ^g					
3. ay	%15	%43 ^{d,***}	%39 ^{**}	%14	%21
6. ay	NA	%46	%55	NA	%34
12. ay	NA	%56	%56	-	-

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

Kısaltmalar: BSA=Vücut yüzey alanı; ΔLEI=Leeds Entezit İndeksinde başlangıça göre değişiklik, ΔDSS=Daktilit Şiddeti Skorunda başlangıça göre değişiklik; ACR20/50/70=Amerikan Romatoloji Derneği ≥ %20, %50, %70 iyileşme; csDMARD=geleneksel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; N=randomize edilen ve tedavi edilen hastaların sayısı; NA=Plasebo alan hastaların günde iki kez tofasitinib 5 mg ya da tofasitinib10 mg alarak devam etmeleri nedeniyle 3. aydan sonrası için plasebo tedavisi verileri mevcut olmadığından geçerli değildir. SC q2w=2 haftada bir subkutan, TNFi=tümör nekroz faktörü inhibitörü, PASI=Psoriasis Alanı ve Şiddeti İndeksi, PASI75=≥ PASI’de %75 iyileşme.

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

- b Etkisizlik ve/veya intolerans nedeniyle en az 1 TNFi'ye yetersiz yanıt.
- c OPAL BEYOND çalışmasının süresi 6 aydır.
- d Önceden belirlenmiş azalan aşamalı değerlendirme testi işlemine göre global olarak $p \leq 0,05$ 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 yanıtta 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 erkenbir 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 (5 mg BID 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'den 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 13).

Tablo 13: OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND Çalışmalarında PsA'da HAQ-DI Başlangıca Göre Değişiklik

	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	
Tedavi Grubu	Plasebo	Günde İki Kez 5 mg tofasitinib	40 mg Adalimumab SC q2W	Plasebo	Günde İki 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 subkutanuygulama 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 plasebo alan hastalarda sırasıyla %31 ve %28 olup, 2 haftada bir subkutan olarak 40 mg adalimumab alan hastalarda ise %53'tür (sadece OPAL BROADEN).

Sağlık ile ilgili yaşam kalitesi SF-36v2 ile yorgunluk ise FACIT-F ile değerlendirilmiştir. OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND (nominal $p \leq 0,05$) çalışmalarındaki 3. ayda yapılan SF-36v2 fiziksel fonksiyon, SF-36v2 fiziksel bileşen özet skoru ve FACIT-F skoru değerlendirildiğinde günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalardaki iyileşme başlangıca göre plaseboya kıyasla daha iyidir. SF-36v2 ve FACIT-F'deki başlangıca göre düzelmeler 6. aya (OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND) ve 12. aya (OPAL BROADEN) kadar korunmuştur.

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

Ankilozan Spondilit

Etkinliği ve güvenliği değerlendirmeye yönelik tofasitinib klinik geliştirme programı, bir plasebo kontrollü doğrulayıcı çalışmayı (Study AS-I) içermektedir. AS-I Çalışması, en az 2 NSAID'ye yetersiz yanıt veren (yetersiz klinik yanıt veya intolerans) 269 yetişkin hastada yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 48 haftalık bir klinik tedavi çalışmasıdır. Hastalar randomize edilmiş ve 16 hafta kör bir şekilde günde iki kez 5 mg tofasitinib veya plasebo ile tedavi edilmiştir ve daha sonra hepsine ilave 32 hafta boyunca günde iki kez 5 mg tofasitinib tedavisine geçilmiştir. Hastalarda, Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç (NSAID), kortikosteroid veya DMARD tedavisine rağmen hem Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) hem de sırt ağrısı skoru (BASDAI soru 2) ile tanımlanan aktif hastalık 4'ten büyük veya eşittir.

Başlangıçtan 16. haftaya kadar hastaların yaklaşık %7 ve %21'i eşzamanlı metotreksat veya sülfasalazin kullanmıştır. Hastaların başlangıçtan itibaren 48. Haftaya kadar stabil düşük dozda oral kortikosteroid (%8,6) ve/veya NSAID (%81,8) almasına izin verilmiştir. Hastaların %22'sinde 1 veya 2 TNF blokerine yetersiz yanıt oluşmuştur. Birincil son nokta, 16. haftada ASAS20 yanıtına ulaşan hastaların oranının değerlendirilmesidir.

Klinik Yanıt

Günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalar, 16. haftada ASAS20 ve ASAS40 yanıtlarında plaseboya kıyasla daha büyük iyileşmeler elde etmiştir (Tablo 14). Günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalarda yanıtlar 16. haftadan 48. haftaya kadar sürdürülmüştür.

Tablo 14: AS-I Çalışmasının 16. Haftadaki ASAS20 ve ASAS40 Yanıtları

	Plasebo (N=136)	Günde 2 kez 5 mg tofasitinib (N=133)	Plasebodan Farkı (95% GA)
--	-----------------	--------------------------------------	---------------------------

ASAS20 yanıtı*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40 yanıtı*, %	13	41	28 (18, 38)**

* tip I hata kontrollü.

** p < 0,0001.

Tofasitinibin etkinliği, daha önce bDMARD almamış ve TNF-yetersiz yanıt veren (IR)/bDMARD deneyimi olan (IR olmayan) hastalarda gösterilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: 16. Haftada Tedavi Geçmişine Göre ASAS20 ve ASAS40 Yanıtları (%), AS-I Çalışması

Önceki Tedavi Geçmişi	Etkililik Son Noktası					
	ASAS20			ASAS40		
	Plasebo N	Günde 2 Defa 5 mg tofasitinib Kullanan N	Plasebodan Farkı (%95 GA)	Plasebo N	Günde 2 Defa 5 mg tofasitinib Kullanan N	Plasebodan Farkı (%95 GA)
bDMARD-Kullanmamış	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR ya da bDMARD Kullanmış (Non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = 0'dan 10'a kadar bir ölçekte en az 3 alanda başlangıca göre $\geq$ %20 iyileşme ve $\geq$ 1 birim artış ve geri kalan alanda $\geq$ %20 ve $\geq$ 1 birim kötüleşme yok; ASAS40 = 0'dan 10'a kadar bir ölçekte en az 3 alanda başlangıca göre $\geq$ %40 ve $\geq$ 2 birim iyileşme ve geri kalan alanda hiç kötüleşme olmaması; bDMARD = biyolojik hastalığı değiştiren anti romatizmal ilaç; GA = güven aralığı; IR olmayan = yetersiz olmayan yanıt; TNFi-IR = tümör nekroz faktörü inhibitörüne yetersiz yanıt.

ASAS yanıtının bileşenlerindeki ve hastalık aktivitesinin diğer ölçümlerindeki iyileşmeler, Tablo 16'da gösterildiği gibi 16. haftada günde iki kez 5 mg tofasitinib kullanan hastalarda plaseboya kıyasla daha yüksektir. Günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalarda iyileşmeler 16. haftadan 48. haftaya kadar devam etmiştir.

Tablo 16: 16. Haftada ASAS Bileşenleri ve Diğer Hastalık Aktivitesi Ölçümleri, AS-I Çalışması

	Plasebo (N=136)		Günde 2 Kez 5 mg tofasitinib Kullanan (N=133)		
	Başlangıç (Ortalama)	16. Hafta (Başlangıçtan itibaren LSM değişikliği)	Başlangıç (Ortalama)	16. Hafta (Başlangıçtan itibaren LSM değişikliği)	Plasebodan Farkı (%95 GA)
ASAS Komponentleri					
-Hastanın Hastalık	7.0	-0.9	6.9	-2.5	-1.6

Aktivitesinin Genel Değerlendirmesi (0-10) ^{a,*}					(-2.07, 1.05)**	-
Total Omurga Ağrısı (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)**	-
Inflamasyon (0-10) ^{c,*}	6.8	-1.0	6.6	-2.7	-1.7 (-2.18, 1.25)**	-
BASDAI Skoru ^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.

a 0 = aktif değil veya hiç ağrı yok, 10 = çok aktif veya en şiddetli ağrı ile sayısal bir derecelendirme ölçeğinde ölçülür.

b Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, 0 = kolay ve 10 = imkansız olan sayısal bir derecelendirme ölçeğiyle ölçülmüştür.

c Enflamasyon, BASDAI'de hastanın bildirdiği iki sertlik öz değerlendirmesinin ortalamasıdır.

d Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi toplam puanı.

e Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi.

f Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein.

g C-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 hastalar, Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi (ASQoL) (-4,0'a karşı -2,0) ve Kronik Hastalık Tedavisinin İşlevsel Değerlendirmesi - Yorgunluk (FACIT-F) Toplam skorunda (6,5'e karşı 3,1) 16. Haftanın sonunda başlangıça göre plasebo ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında daha büyük iyileşmeler elde etmiştir (p<0,001). Günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalar, 16. haftada plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla Kısa Form sağlık araştırması versiyon 2 (SF-36v2), Fiziksel Bileşen Özeti (PCS) alanında başlangıça göre tutarlı olarak daha büyük iyileşmeler elde etmiştir.

Ülseratif kolit

Orta ila şiddetli derecede aktif ÜK'sı olan (Mayo skoru 6 ila 12, endoskopi alt skoru ≥ 2 ve rektal kanama alt skoru ≥ 1) olan yetişkin hastaların tedavisinde tofasitinibin etkililiği ve güvenliliği 3 çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmalar: 2 özdeş indüksiyon çalışması (OCTAVE Induction 1 ve OCTAVE Induction 2) ve ardından 1 idame çalışma (OCTAVE Sustain) ile değerlendirilmiştir. Kayıtlı hastalar, kortikosteroidler, immünomodülatörler ve/veya bir TNF inhibitörü dahil olmak üzere en az 1 geleneksel tedavide başarısız olmuştur. Oral aminosalisilatların ve kortikosteroidlerin (prednizon veya 25 mg'a kadar eşdeğer günlük doz) eşzamanlı stabil dozlarına, idame çalışmasına girdikten sonraki 15 hafta içinde kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine izin verildi. Tofasitinib, ÜK için monoterapi olarak (yani biyolojik ve immünosupresanların eşzamanlı kullanımı olmadan) uygulandı.

Tablo 17, ilgili çalışma tasarımı ve popülasyon özelliklerine ilişkin ek bilgi sağlar.

Tablo 17: ÜK'li hastalarda günde iki kez 5 mg ve 10 mg tofasitinib dozlarının Faz 3 klinik çalışmaları

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Tedavi grupları (randomizasyon oranı)	Günde iki defa 10 mg tofasitinib Plasebo (4:1)	Günde iki defa 10 mg tofasitinib Plasebo (4:1)	Günde iki defa 5 mg tofasitinib Günde iki defa 10 mg tofasitinib Plasebo (1:1:1)
Kayıtlı hasta sayısı	598	541	593
Çalışma süresi	8 hafta	8 hafta	52 hafta
Birincil etkinlik sonlanım noktası	Remisyon	Remisyon	Remisyon
Anahtar ikincil etkinlik sonlanım noktası	Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi	Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi	Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi Başlangıçta remisyonunda olan hastalar arasında kortikosteroidsiz uzun süreli remisyon
Önceki TNFi başarısızlığı	%51,3	%52,1	%44,7
Önceki kortikosteroid başarısızlığı	%74,9	%71,3	%75,0
Önceki immünosupresant başarısızlığı	%74,1	%69,5	%69,6
Başlangıçtaki kortikosteroid kullanımı	%45,5	%46,8	%50,3

Kısaltmalar: TNFi=tümör nekroz faktör inhibitörü; ÜK=ülseratif kolit.

Ek olarak, tofasitinibin güvenliliği ve etkililiği, açık etiketli uzun süreli bir uzatma çalışmasında (OCTAVE Open) değerlendirilmiştir. İndüksiyon çalışmalarından 1'ini

(OCTAVE Induction 1 veya OCTAVE Induction 2) tamamlayan ancak klinik yanıt alamayan veya idame çalışmasında (OCTAVE Sustain) tedavi başarısızlığı nedeniyle erken tamamlayan veya ayrılan hastalar OCTAVE Open için uygun bulunmuştur. 8 hafta sonra OCTAVE Open'da klinik yanıt alamayan OCTAVE Induction 1 veya OCTAVE Induction 2 hastalarında OCTAVE Open'a son verilmelidir. OCTAVE Open'a girişte kortikosteroid azaltımı da gereklidir.

İndüksiyon etkinlik verileri (OCTAVE Induction 1 ve OCTAVE Induction 2)

OCTAVE Induction 1 ve OCTAVE Induction 2'nin birincil sonlanım noktası, 8. haftada remisyondaki hastaların oranıdır ve anahtar ikincil sonlanım noktası, 8. haftada mukozanın endoskopik görünümünde düzelme olan hastaların oranıdır. Remisyon, klinik remisyon olarak tanımlanmıştır (bireysel alt skor >1 olmadan toplam Mayo skoru ≤2) ve rektal kanama alt skoru 0'dır. Mukozanın endoskopik görünümünün iyileşmesi, endoskopi alt skorunun 0 veya 1 olması olarak tanımlanmıştır.

Tablo 18'de gösterildiği gibi, her iki çalışmada da plaseboya kıyasla, günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastaların önemli ölçüde daha büyük bir kısmı remisyon, mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme ve klinik yanıt elde etmiştir.

Çalışma alanlarındaki endoskopik okumalara dayalı etkinlik sonuçları, merkezi endoskopi okumalarına dayalı sonuçlarla tutarlıydı.

Tablo 18: 8. haftada etkinlik son noktalarını karşılayan hastaların oranı (OCTAVE induction çalışması 1 ve OCTAVE induction çalışması 2)

OCTAVE induction study 1				
	Merkezi endoskopi		Lokal endoskopi	
Sonlanım noktası	Plasebo	Günde iki defa tofasitinib 10 mg	Plasebo	Günde iki defa tofasitinib 10 mg
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remisyon ^a	%8,2	%18,5 [‡]	%11,5	%24,8 [‡]
Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi ^b	%15,6	%31,3 [‡]	%23,0	%42,4 [*]
Mukozanın endoskopik görünümünün normalleşmesi ^c	%1,6	%6,7 [‡]	%2,5	%10,9 [‡]
Klinik yanıt ^d	%32,8	%59,9 [*]	%34,4	%60,7 [*]
OCTAVE induction study 2				
	Merkezi endoskopi		Lokal endoskopi	
Sonlanım noktası	Plasebo	Günde iki defa tofasitinib 10 mg	Plasebo	Günde iki defa tofasitinib 10 mg
	N=122	N=429	N=122	N=429
Remisyon ^a	%3,6	%16,6 [‡]	%5,4	%20,7 [‡]

Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi ^b	%11,6	%28,4 [†]	%15,2	%36,4 [*]
Mukozanın endoskopik görünümünün normalleşmesi ^c	%1,8	%7,0 [‡]	%0,0	%9,1 [‡]
Klinik yanıt ^d	%28,6	%55,0 [*]	%29,5	%58,0 [*]

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05

N=analiz setindeki hasta sayısı.

^a Birincil sonlanım noktası: Remisyon, klinik remisyon (a Mayo skoru ≤ 2 bireysel alt skor olmadan > 1) ve rektal kanama alt skoru 0 olarak tanımlandı.

^b Anahtar ikincil sonlanım noktası: Mukozanın endoskopik görünümünün iyileşmesi, Mayo endoskopi alt skorunun 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, azalmış vasküler patern) olması olarak tanımlandı.

^c Mukozanın endoskopik görünümünün normalleşmesi, Mayo endoskopik alt puanı 0 olarak tanımlandı.

^d Klinik yanıt, Mayo skorunda başlangıca göre ≥ 3 puan ve $\geq$ %30'luk bir düşüş olarak tanımlandı ve buna eşlik eden rektal kanama için alt puanda ≥ 1 puan veya rektal kanama için mutlak alt puanda 0 veya 1'lik bir azalma eşlik etmiştir.

Önceden TNF inhibitörü başarısızlığı olan veya olmayan hastaların her iki alt grubunda, günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmı, plaseboya kıyasla 8. haftada mukozanın endoskopik görünümünde remisyon ve iyileşme sağlamıştır. Bu tedavi farkı 2 alt grup arasında tutarlıydı (Tablo 19).

Tablo 19. TNF inhibitörü tedavisi alt gruplarına göre 8. haftada birincil ve temel ikincil etkililik sonlanım noktalarına ulaşan hastaların oranı (OCTAVE induction study 1 ve OCTAVE induction study 2, merkezi endoskopi okuması)

OCTAVE induction study 1		
Sonlanım noktası	Plasebo N=122	Günde iki defa tofasitinib 10 mg N=476
Remisyon ^a		
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı ile	%1,6 (1/64)	%11,1 (27/243)
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	%15,5 (9/58)	%26,2 (61/233)
Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi ^c		
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı ile	%6,3 (4/64)	%22,6 (55/243)
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	%25,9 (15/58)	%40,3 (94/233)
OCTAVE induction study 2		
Sonlanım noktası	Plasebo N=122	Günde iki defa tofasitinib 10 mg N=429
Remisyon ^a		
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı ile	%0,0 (0/60)	%11,7 (26/222)
Önceki TNF inhibitörü	%7,7	%21,7

başarısızlığı olmadan ^b	(4/52)	(45/207)
Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi ^c		
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı ile	%6,7 (4/60)	%21,6 (48/222)
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	%17,3 (9/52)	%35,7 (74/207)

TNF=tümör nekroz faktörü; N=analiz setindeki hasta sayısı.

^a Remisyon, klinik remisyon (bireysel alt skor > 1 olmadan Mayo skoru ≤ 2) ve rektal kanama alt skoru 0 olarak tanımlandı.

^b Hiç TNF inhibitör tedavisi görmemiş hastaları içerir.

^c Mukozanın endoskopik görünümünün iyileşmesi, Mayo endoskopi alt skorunun 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, azalmış vasküler patern) olarak tanımlandı.

En erken planlanmış çalışma vizitesi olan 2. hafta gibi erken bir tarihte ve daha sonraki her vizitede, günde iki kez 10 mg tofasitinib ile plasebo arasında rektal kanama ve dışkı sıklığında başlangıca göre değişiklik ve kısmi Mayo skorunda önemli farklılıklar gözlenmiştir.

İdame (OCTAVE Sustain)

İndüksiyon çalışmalarının 1'inde 8 haftayı tamamlayan ve klinik yanıtı ulaşan hastalar yeniden OCTAVE Sustain'e randomize edildi; 593 hastanın 179'u (%30,2) OCTAVE Sustain'in başlangıcında remisyondaydı.

OCTAVE Sustain'deki birincil sonlanım noktası, 52. haftada remisyondaki hastaların oranıdır. 2 temel ikincil son nokta, 52. haftada endoskopik görünümde düzelme olan hastaların oranı ve OCTAVE Sustain'in başlangıcında remisyonda olan hastalarda hem 24. haftada hem de 52. haftada uzun süreli kortikosteroidsiz remisyona sahip hastaların oranıdır.

Plaseboya kıyasla 52. haftada hem günde iki kez 5 mg tofasitinib hem de günde iki kez 10 mg tofasitinib tedavi gruplarında hastaların önemli ölçüde daha büyük bir kısmı aşağıdaki sonlanım noktalarına ulaşmıştır: remisyon, mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme, endoskopik görünümün normalleşmesi Tablo 20 'de gösterildiği gibi, başlangıçta remisyonda olan hastalar arasında mukoza, klinik yanıtın sürdürülmesi, başlangıçta remisyondaki hastalar arasında remisyon ve hem 24. haftada hem de 52. haftada sürekli kortikosteroidsiz remisyon.

Tablo 20. 52. haftada etkinlik sonlanım noktalarına ulaşan hastaların oranı (OCTAVE Sustain)

Sonlanım Noktası	Merkezi endoskopi			Lokal endoskopi		
	Plasebo N=198	Günde 2 defa tofasitinib 5 mg N=198	Günde 2 defa tofasitinib 10 mg N=197	Plasebo N=198	Günde 2 defa tofasitinib 5 mg N=198	Günde 2 defa tofasitinib 10 mg N=197
Remisyon ^a	%11,1	%34,3*	%40,6*	%13,1	%39,4*	%47,7*
Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi ^b	%13,1	%37,4*	%45,7*	%15,7	%44,9*	%53,8*
Mukozanın endoskopik görünümünün	%4,0	%14,6**	%16,8*	%5,6	%22,2*	%29,4*

normalleşmes i ^c						
Klinik yanıtın sürdürülmesi ^d	%20,2	%51,5*	%61,9*	%20,7	%51,0*	%61,4*
Başlangıçta remisyonda olan hastalar arasında remisyon ^{a,f}	%10,2	%46,2*	%56,4*	%11,9	%50,8*	%65,5*
Başlangıçta remisyonda olan hastalarda hem 24. haftada hem de 52. haftada uzun süreli kortikosteroid siz remisyon ^{e,f}	%5,1	%35,4*	%47,3*	%11,9	%47,7*	%58,2*
Başlangıçta kortikosteroid alan hastalarda kortikosteroid siz remisyon ^{a,g}	%10,9	%27,7 [†]	%27,6 [†]	%13,9	%32,7 [†]	%31,0 [†]

* p<0,0001; † p<0,001; ‡ p<0,05 plaseboya karşılık tofasitinib için. N=analiz setindeki hasta sayısı.

^a Birincil sonlanım noktası: Remisyon, klinik remisyon (a Mayo skoru ≤ 2 bireysel alt skor olmadan > 1) ve rektal kanama alt skoru 0 olarak tanımlandı.

^b Anahtar ikincil sonlanım noktası: Mukozanın endoskopik görünümünün iyileşmesi, Mayo endoskopi alt skorunun 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, azalmış vasküler patern) olması olarak tanımlandı.

^c Mukozanın endoskopik görünümünün normalleşmesi, Mayo endoskopik alt puanı 0 olarak tanımlandı.

^d Klinik yanıt, Mayo skorunda başlangıca göre ≥ 3 puan ve ≥ %30'luk bir düşüş olarak tanımlandı ve buna eşlik eden rektal kanama için alt puanda ≥ 1 puan veya rektal kanama için mutlak alt puanda 0 veya 1'lik bir azalma eşlik etti. Hastalar, OCTAVE Sustain idame çalışmasının başlangıcında klinik yanıtta olacaktır.

^e Uzun süreli kortikosteroidsiz remisyon, hem 24. haftada hem de 52. haftada viziteden en az 4 hafta önce remisyonda olmak ve kortikosteroid almamak olarak tanımlandı.

^f Plasebo için N=59, günde 2 defa tofasitinib 5 mg için N=65, günde 2 defa tofasitinib 10 mg için N=55

^g Plasebo için N=101, günde 2 defa tofasitinib 5 mg için N=101, günde 2 defa tofasitinib 10 mg için N=87

Önceden TNF inhibitörü başarısızlığı olan veya olmayan hastaların her iki alt grubunda, günde iki kez 5 mg tofasitinib veya günde iki kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmı, plaseboya kıyasla OCTAVE Sustain'in 52. haftasında aşağıdaki sonlanım noktalarına ulaşmıştır: remisyon, mukozanın endoskopik görünümünün iyileşmesi veya başlangıçta remisyonda olan hastalarda hem 24. haftada hem de 52. haftada uzun süreli kortikosteroidsiz remisyon (Tablo 21). Bu tedavinin plasebodan farkı, önceden TNF inhibitörü başarısızlığı olmayan hasta alt grubunda günde iki kez 5 mg tofasitinib ve günde iki kez 10

mg tofasitinib arasında benzerdir. Önceden TNF inhibitörü başarısızlığı olan hasta alt grubunda, plaseboya göre gözlemlenen tedavi farkı, birincil ve temel ikincil sonlanım noktalarında günde iki kez 10 mg tofasitinib için günde iki kez 5 mg tofasitinib için sayısal olarak yüzde 9,7 ila 16,7 puan daha yüksektir.

Tablo 21. 52. haftada TNF inhibitörü tedavi alt grubuna göre birincil ve temel ikincil etkililik sonlanım noktalarına ulaşan hastaların oranı (OCTAVE Sustain, merkezi endoskopi)

Sonlanım noktası	Plasebo N=198	Günde iki defa tofasitinib 10 mg N=198	Günde iki defa tofasitinib 10 mg N=197
Remisyon ^a			
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı ile	10/89 (%11,2)	20/83 (%24,1)	34/93 (%36,6)
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	12/109 (%11,0)	48/115 (%41,7)	46/104 (%44,2)
Mukozanın endoskopik görünümünün iyileştirilmesi ^c			
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı ile	11/89 (%12,4)	25/83 (%30,1)	37/93 (%39,8)
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	15/109 (%13,8)	49/115 (%42,6)	53/104 (%51,0)
Başlangıçta remisyonunda olan hastalarda hem 24. haftada hem de 52. haftada uzun süreli kortikosteroidsiz remisyon ^d			
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı ile	1/21 (%4,8)	4/18 (%22,2)	7/18 (%38,9)
Önceki TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	2/38 (%5,3)	19/47 (%40,4)	19/37 (%51,4)

TNF=tümör nekroz faktörü; N=analiz setindeki hasta sayısı.

^a Remisyon, klinik remisyon (bireysel alt skor > 1 olmadan Mayo skoru ≤ 2) ve rektal kanama alt skoru 0 olarak tanımlandı.

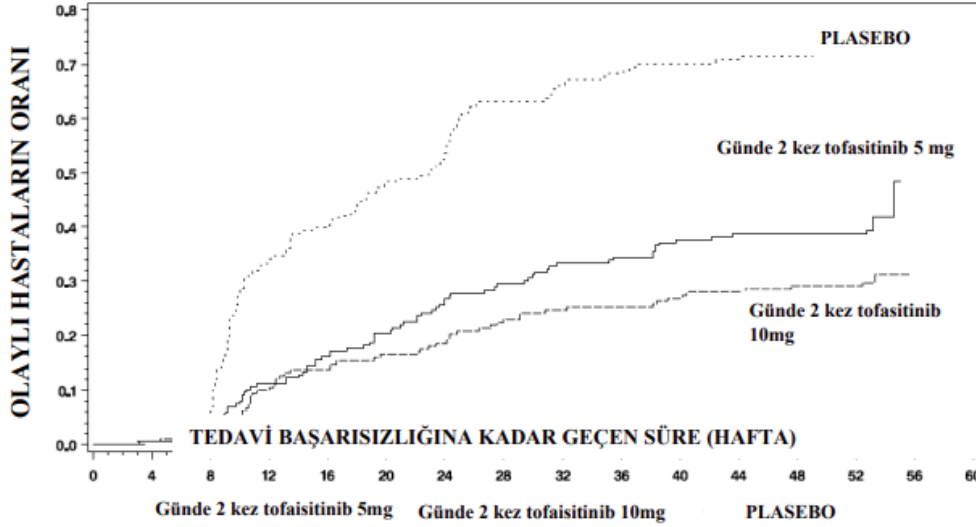
^b Hiç TNF inhibitör tedavisi görmemiş hastaları içerir.

^c Mukozanın endoskopik görünümünün iyileşmesi, Mayo endoskopi alt skorunun 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, azalmış vasküler patern) olarak tanımlandı.

^d Uzun süreli kortikosteroidsiz remisyon, hem 24. haftada hem de 52. haftada viziteden en az 4 hafta önce remisyonunda olmak ve kortikosteroid almamak olarak tanımlandı.

Her iki tofasitinib grubunda tedavi başarısızlığı olan hastaların oranı, Şekil 2'de gösterildiği gibi, tedavi başarısızlığının değerlendirildiği ilk nokta olan 8. hafta gibi erken bir tarihte her noktada plaseboya kıyasla daha düşüktü.

Şekil 2. OCTAVE Sustain idame çalışmasında tedavi başarısızlığına kadar geçen süre (Kaplan-Meier Eğrisi)



Plaseboya karşılık günde iki defa tofasitinib 5 mg için $p < 0,0001$

Plaseboya karşılık günde iki defa tofasitinib 10 mg için $p < 0,0001$

BID=günde iki defa

Tedavi başarısızlığı, çalışmada minimum 8 haftalık tedaviden sonar, rektal kanama alt skorunda ≥ 1 puanlık bir artışın eşlik ettiği Mayo skorunda idame çalışması başlangıca göre ≥ 3 puanlık bir artış ve ≥ 2 mutlak endoskopik alt skor veren endoskopik alt skorda ≥ 1 puanlık bir artış olarak tanımlandı.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi sonuçları

Günde iki kez 10 mg tofasitinib, fiziksel bileşen özeti (PCS) ve zihinsel bileşen özeti (MCS) puanlarında ve indüksiyon çalışmalarında (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) SF-36'nın 8 alanının tümünde plaseboya kıyasla başlangıca göre daha fazla iyileşme göstermiştir. İdame çalışmasında (OCTAVE Sustain), günde iki kez 5 mg tofasitinib veya günde iki kez 10 mg tofasitinib, 24. ve 52. haftada PCS ve MCS skorlarında ve SF-36'nın 8 alanının tümünde plaseboya kıyasla daha fazla iyileşmenin sürdürüldüğünü göstermiştir.

İndüksiyon çalışmalarında (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), günde iki kez 10 mg tofasitinib, indüksiyonda İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketinin (IBDQ) toplam ve 4 alan puanlarının hepsinde (bağırsak semptomları, sistemik işlev, duygusal işlev ve sosyal işlev) 8. haftada plaseboya kıyasla başlangıca göre daha fazla iyileşme göstermiştir. İdame çalışmasında (OCTAVE Sustain), günde iki kez 5 mg tofasitinib veya günde iki kez 10 mg tofasitinib, 24. hafta ve 52. haftada IBDQ'nun toplam ve 4 alan puanlarının tamamında plaseboya kıyasla daha fazla iyileşme idamesi göstermiştir.

Plaseboya kıyasla hem başlangıç hem de idame çalışmalarında EuroQoL 5-Dimensions (EQ-5D) ve İş Verimliliği ve Faaliyet Bozulması (WPAI-UC) anketinin çeşitli alanlarında iyileştirmeler gözlemlendi.

Açık etiketli uzatma çalışması (OCTAVE Open)

8 hafta boyunca günde iki kez 10 mg tofasitinib uygulamasından sonra indüksiyon çalışmalarından birinde (OCTAVE Induction 1 veya OCTAVE Induction 2) klinik yanıt alamayan hastaların açık etiketli bir uzatma çalışmasına (OCTAVE Open) girmesine izin verildi. OCTAVE Open'da ilave 8 hafta boyunca günde iki kez 10 mg tofasitinib uygulamasından sonra, hastaların %53'ünde (154/293) klinik yanıt elde edildi ve hastaların %14'ü (42/293) remisyona ulaştı.

Günde iki kez 10 mg tofasitinib ile indüksiyon çalışmalarının 1'inde (OCTAVE Induction 1 veya OCTAVE Induction 2) klinik yanıt elde eden, ancak dozları günde iki kez 5 mg tofasitinibe düşürüldükten sonra veya OCTAVE Sustain'de (örn. plaseboya randomize edildi), dozları OCTAVE Open'da günde iki kez 10 mg tofasitinibe yükseltildi. OCTAVE Open'da 8 hafta boyunca günde iki kez 10 mg tofasitinib uygulamasından sonra, OCTAVE Sustain'de günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastaların %35'inde (20/58) ve OCTAVE Sustain'de doza ara verilen hastaların %40'ında (40/99) remisyona ulaşıldı. OCTAVE Open'da 12. ayda, bu hastaların sırasıyla %52'si (25/48) ve %45'i (37/83) remisyona ulaştı.

Ayrıca, OCTAVE Open çalışmasının 12. ayında, OCTAVE Sustain çalışmasının sonunda günde iki kez 5 mg tofasitinib veya günde iki kez 10 mg tofasitinib ile remisyona ulaşan hastaların %74'ü (48/65) günde iki kez 5 mg tofasitinib alırken remisyonda kalmıştır.

Pediyatrik popülasyon

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim

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

Dağılım

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

Biyotransformasyon

Tofasitinib, esas olarak CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir; CYP2C19'un minör bir katkısı vardır. İnsanlar üzerinde yapılan bir radyoaktif işaretleme çalışmasında, dolaşımdaki toplam radyoaktivitenin %65'inden fazlası değişmemiş etkin maddeye, geri kalan %35'i, her biri %8'den az radyoaktiviteye karşılık gelen 8 metabolite atfedilmiştir. Tüm metabolitler hayvan türlerinde gözlenmiştir ve JAK1/3 inhibisyonu için tofasitinibten 10 kat daha düşük bir potense sahip oldukları tahmin edilmektedir. İnsan örneklerinde stereo dönüşüm kanıtları tespit edilmemiştir. Tofasitinibin farmakolojik aktivitesi ana moleküle atfedilmiştir. *In vitro* ortamda klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda tofasitinib MDR1 için bir substrat olmasına karşın meme kanseri direnç proteini (BCRP), OATP1B1/1B3 veya OCT1/2 için bir substrat ve için bir 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 (Cmaks) ve daha düşük dip (Cmin) konsantrasyonlar ile sonuçlanan, neredeyse lineer bir ilişki gözlenmiştir. Ancak, bu fark klinik açıdan ilgili kabul edilmemiştir. Tofasitinibin EAA değeri açısından gönüllüler arasındaki değişkenlik (yüzde varyasyon katsayısı) yaklaşık %27 olarak tahmin edilmektedir.

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

Böbrek yetmezliği

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

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 immünosupresyondan 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 klinik maruziyet seviyesinin 5 veya 2,5 katında 14 genç maymunun hiçbirinde görülmemiştir. Lenfomalar için Hiç Advers Etki Gözlenmeyen Seviyede (NOAEL) maymunlarda günde iki kez 5 mg ve 10 mg maruziyet 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 kez 5 mg veya 10 mg dozlarda klinik maruziyet seviyesinin 38 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 kez 5 mg veya 10 mg dozlarda klinik maruziyet seviyesinin 83 veya 41 katı seviyelerinde dişi sıçanlarda gözlenmiştir. Dişi sıçanlarda günde iki kez 5 mg veya günde iki kez 10 mg dozlarda 187 veya 94 kat klinik maruziyet seviyesinde benign timomalar görülmüştür.

Tofasitinibin sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik olduğu ve sıçanlarda dişi fertilitesi (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. Genç sıçanlar ve maymunlar üzerinde yürütülen çalışmalarda, insanlarda onaylanmış dozlarda elde edilenlere benzer maruziyetlerde, erkek veya dişilerde kemik gelişimi üzerinde tofasitinib ile ilişkili herhangi bir etki görülmemiştir.

Yetişkinlerle karşılaştırıldığında pediatrik popülasyonda duyarlılığın daha yüksek olduğunu gösteren genç hayvan çalışmalarında tofasitinib ile ilgili hiçbir bulgu gözlenmemiştir. Juvenil sıçan doğurganlık çalışmasında gelişimsel toksisiteye ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamış, cinsel olgunlaşma üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir ve cinsel olgunluktan sonra üreme toksisitesine (çiftleşme ve doğurganlık) ilişkin herhangi bir kanıt kaydedilmemiştir. 1 aylık juvenil sıçan ve 39 haftalık juvenil maymun çalışmalarında, tofasitinib ile ilişkili bağışıklık ve hematolojik parametreler üzerinde JAK1/3 ve JAK2 inhibisyonu ile tutarlı etkiler gözlenmiştir. Bu etkiler geri dönüşümlüdür ve benzer maruziyetlerde yetişkin hayvanlarda da gözlemlenenlerle tutarlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K-30

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat

Kroskarmelloz Sodyum

Magnezyum stearat

Mavi kaplama maddesi (Hipromelloz, Titanyum dioksit, Mikrokristalin selüloz, Stearik asit, Talk, Hidroksipropil selüloz, Indigo carmine (Blue2) Al-Lake LD)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

56 film kaplı tablet içeren Alu/Alu-paper blister ambalaj.

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 Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. TİC. A. Ş.
Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2024/410

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.10.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ