

UYARI:**CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MORTALİTE, MALİGNİTE, MAJÖR KARDİYOVASKÜLER 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 tofasitinib'e 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 blokörü 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 KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR

TNF blokörü 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, miyokardiyal 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 tofasitinib'e 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 blokörleri 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 tofasitinib'den kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda tofasitinib'e 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 TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOFENOL 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tofasitinib sitrat 8,078 mg
(5,000 mg Tofasitinib'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 61,307 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit (RA)

TOFENOL, erişkinlerde bir veya birden fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal (DMARD) ilaca yetersiz yanıt veren ya da intoleransı olan orta veya şiddetli aktif romatoid artrit (RA) bir veya daha fazla TNF (tümör nekroz faktörü) blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

TOFENOL, monoterapi olarak veya metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Diğer JAK inhibitörleri, biyolojik DMARD'lar, azatioprin ve siklosporin gibi potent immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

Psöriatik artrit (PsA)

TOFENOL, erişkinlerde bir veya birden fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaca (DMARD) yetersiz yanıt veren ya da intoleransı olan aktif psöriatik artrit (PsA) tedavisinde bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

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

Ülseratif kolit (ÜK)

TOFENOL, 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 immünsüpresifler ile birlikte kullanılması uygun değildir.

Poliartiküler Juvenil idiopatik artrit (pJIA)

TOFENOL, metotreksata yanıtı, 40 kg ve üzeri aktif poliartiküler juvenil idiopatik artrit (pJIA) olan hastalarda bir veya daha fazla TNF blokeri ve anti interlökin 6 kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

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

Ankilozan spondilit (AS)

TOFİK erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yanıtı, ankilozan spondilit (AS) tedavisinde bir veya daha fazla TNF blokeri kullanımına yetersiz cevap olması veya intolerans olması durumunda endikedir.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kullanım ile ilgili önemli talimatlar

- Mutlak lenfosit sayısı <500 hücre/ mm^3 'ün altında, mutlak nötrofil sayısı (ANC) <1000 hücre/ mm^3 altında ve hemoglobin seviyeleri 9 g/dL'nin altında olan hastalarda tofasitinib ile tedaviye başlanmamalıdır.
- Lenfopeni, nötropeni ve anemi olması durumunda tedaviye ara verilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).
- Ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tofasitinib kullanımı kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).
- TOFENOL, yemeklerle birlikte veya tek başına alınmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

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

Romatoid artrit ve psöriatik artrit

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

Yetişkin hastalarda tavsiye edilen doz, günde 2 kez uygulanan 5 mg film kaplı tablettir. Bu doz aşılmamalıdır.

Tablo 1: RA ve PsA¹ hastalarında TOFENOL için doz önerileri

	TOFENOL film kaplı tablet
Yetişkin hastalar	Günde 2 kez 5 mg
- Güçlü CYP3A4 inhibitörü (örn. ketokonazol) veya - Orta derecede CYP3A4 inhibitörü(leri) ile beraber güçlü CYP2C19 inhibitörü (örn. flukonazol) kullanan hastalar (bkz. ilaç etkileşimleri)	Günde 1 kez 5 mg
- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (bkz. özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler) - Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (bkz. özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler)	Günde 1 kez 5 mg
	Hemodiyalize giren hastalarda doz diyaliz uygulamasından sonra aynı gün verilmelidir. Eğer diyaliz prosedüründen önce doz alındı ise diyaliz sonrası ek doz önerilmez.
Tekrarlanan testlerle lenfosit sayısının <500 hücre/mm ³ ’ün altında olduğu doğrulanan hastalar	Tedavi kesilir.
ANC değeri 500-1000 hücre/mm ³ olan hastalar	Tedavi kesilir. ANC>1.000 hücre/mm ³ olduğunda günde 2 kez 5 mg ile devam edilir.
ANC<500 hücre/mm ³ olan hastalar	Tedavi kesilir.
Hemoglobin <8,0 g/dL veya 2 g/dL’den fazla düşüş	Hemoglobin değerleri normalleşene kadar uygulamaya ara verilir.

¹ TOFENOL, psoriatik artritte biyolojik olmayan hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) ile kombinasyon halinde kullanılır. Tofasitinibin PsA’da monoterapi olarak etkililiği çalışılmamıştır.

• TOFENOL’ün şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.

Ankilozan spondilit

Tavsiye edilen doz günde 2 kez uygulanan 5 mg film kaplı tablettir.

Ülseratif kolitte doz önerisi

Aşağıdaki tablo 2 TOFENOL’ün ÜK endikasyonunda yetişkin hastalardaki günlük doz önerisini ve CYP2C19 ve/veya CYP3A4 inhibitörü alan hastalarda, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyalize giren şiddetli yetmezlik hastalarını da içerir ama bunlarla sınırlı değildir)

veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve lenfopeni, nötropeni ve anemi durumlarındaki doz önerilerini göstermektedir.

Tablo 2: ÜK hastalarında TOFENOL için doz önerileri

	TOFENOL film kaplı tablet
Yetişkin hastalar	Başlangıç tedavisi: En az 8 hafta süreyle günde 2 kez 10 mg (2x2)'dir. 8. haftaya kadar yeterli terapötik yarar görmeyen hastalarda günde 2 kez 10 mg (2x2) 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 (2x2) pozolojisi sonlandırılmalıdır. İdame tedavi: Günde 2 kez 5 mg'dır. ÜK'nın idame tedavisi sırasında tofasitinib 2 kez 10 mg (2x2) bilinen venöz tromboemboli (VTE), major kardiyovasküler olaylar (MAKO) ve malignite risk faktörleri olan hastalarda başka uygun tedavi alternatifi yoksa kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). ÜK tedavisinde günde 2 kez 5 mg dozuna yanıt 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 (2x2) düşünülebilir. Günde 2 kez Tofasitinib 10 mg (2x2) 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, standart tedaviye göre kortikosteriodler azaltılmalı ve/veya bırakılmalıdır. ÜK tedavisine tekrar başlanması: Eğer tedavi durduruldu ise tofasitinib ile tedaviye tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer tedavi yanıtında azalma mevcutsa günde 2 kez 10 mg (2x2) tofasitinib başlangıç tedavisi düşünülebilir. Klinik çalışmalarda tedavi durdurulma periyodu bir yıla kadardı. Etkililik günde 2 kez 10 mg (2x2) ile 8 haftada tekrar sağlanabilir.
- Güçlü CYP3A4 inhibitörü (örn. ketokonazol) veya - Orta derecede CYP3A4 inhibitörü(leri) ile beraber güçlü CYP2C19 inhibitörü (örn flukonazol) kullanan hastalar (bkz ilaç etkileşimleri)	Günde 2 kez 10 mg (2x2) alınıyorsa günde 2 kez 5 mg'a düşürülmelidir. Günde 2 kez 5 mg alınıyorsa günde 1 kez 5 mg'a düşürülmelidir.

- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (bkz. özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler) - Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (bkz. özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler)	Günde 2 kez 10 mg (2x2) alınıyorsa günde 2 kez 5 mg'a düşürülmelidir. Günde 2 kez 5 mg alınıyorsa günde 1 kez 5 mg'a düşürülmelidir.
	Hemodiyalize giren hastalarda doz diyaliz uygulamasından sonra aynı gün verilmelidir. Eğer diyaliz prosedüründen önce doz alındı ise diyaliz sonrası ek doz önerilmez.
Tekrarlanan testlerle lenfosit sayısının <500 hücre/ mm ³ 'ün altında olduğu doğrulanan hastalar	Tedavi kesilir.
ANC değeri 500-1.000 hücre/mm ³ olan hastalar	Günde 2 kez 10 mg (2x2) alınıyorsa günde 2 kez 5 mg'a düşürülmelidir. ANC>1.000 hücre/mm³ olduğunda klinik cevaba göre günde 2 kez 10 mg (2x2) ile devam edilir. Eğer günde 2 kez 5 mg alınıyorsa tedavi kesilir. ANC>1,000 hücre/mm³ olduğunda günde 2 kez 5 mg ile devam edilir.
ANC<500 hücre/mm ³ olan hastalar	Tedavi kesilir.
Hemoglobin <8,0 g/dL veya 2 g/dL'den fazla düşüş	Hemoglobin değerleri normalleşene kadar uygulamaya ara verilir.

*TOFENOL'ün şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.

Poliartiküler Juvenil idiyomatik artritte doz önerisi

Aşağıdaki tablo 3 TOFENOL'ün pJİA endikasyonunda vücut ağırlığına dayalı doz önerisini ve CYP2C19 ve/veya CYP3A4 inhibitörü alan hastalarda, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyalize giren şiddetli yetmezlik hastalarını da içerir ama bunlarla sınırlı değildir) veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve lenfopeni, nötropeni ve anemi durumlarındaki doz önerilerini göstermektedir.

Tablo 3: pJİA hastalarında TOFENOL için doz önerileri

Sadece 40 kg'ın üstündeki çocuklarda kullanılmalıdır.

	TOFENOL film kaplı tablet
pJİA hastaları	Vücut ağırlığı ≥ 40 kg olan hastalarda günde 2 kez 5 mg
- Güçlü CYP3A4 inhibitörü (örn. ketokonazol) veya - Orta derecede CYP3A4 inhibitörü(leri) ile beraber güçlü CYP2C19 inhibitörü (örn flukonazol) kullanan hastalar (bkz ilaç etkileşimleri)	Günde 2 kez 5 mg alınıyorsa günde 1 kez 5 mg'a düşürülmelidir.
- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (bkz. özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler) - Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (bkz. özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler)	Günde 2 kez 5 mg alınıyorsa günde 1 kez 5 mg'a düşürülmelidir. Hemodiyalize giren hastalarda doz diyaliz uygulamasından sonra aynı gün verilmelidir. Eğer

	diyaliz prosedüründen önce doz alındı ise diyaliz sonrası ek doz önerilmez.
Tekrarlanan testlerle lenfosit sayısının <500 hücre/mm ³ 'ün altında olduğu doğrulanan hastalar	Tedavi kesilir.
ANC değeri 500-1.000 hücre/mm ³ olan hastalar	ANC>1.000 hücre/mm ³ olana kadar uygulamaya ara verilir.
ANC<500 hücre/mm ³ olan hastalar	Tedavi kesilir.
Hemogloblin <8,0 g/dL veya 2 g/dL'den fazla düşüş	Hemogloblin değerleri normalleşene kadar uygulamaya ara verilir.

*TOFENOL'ün şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.

Uygulama şekli:

TOFENOL, oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta ve şiddetli yetmezlik

Tofasitinib ile tedavi gören orta veya şiddetli böbrek yetmezliği hastaları normal böbrek fonksiyonu (bkz. bölüm 5.1) olan Tofasitinib hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek tofasitinib kan konsantrasyonuna sahiptir. Bu nedenle orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (hemodiyalize giren şiddetli yetmezlik hastalarını da içerir ama bunlarla sınırlı değildir) TOFENOL'ün dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi-tablo 1,2,3).

Hafif yetmezlik

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli yetmezlik

Tofasitinib şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında çalışılmamıştır. Bu nedenle TOFENOL'ün şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında kullanımı önerilmez.

Orta şiddette yetmezlik

Tofasitinib ile tedavi gören orta karaciğer yetmezliği hastaları normal karaciğer fonksiyonu (bkz. Bölüm 5.1) olan Tofasitinib hastaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek tofasitinib kan konsantrasyonuna sahiptir. Yüksek kan konsantrasyonu bazı yan etkilerin görülme riskini artırabilir. Bu nedenle orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda TOFENOL'ün dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi-tablo 1,2,3).

Hafif yetmezlik

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir.

Hepatit B veya C serolojisi

Hepatit B virüs veya hepatit C virüs serolojik tanısı pozitif olan hastalarda TOFENOL'ün güvenliliği veya etkililiği çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Sadece 40 kg'ın üstündeki çocuklarda kullanılmalıdır.

TOFENOL 5 mg film kaplı tabletin 40 kg ve üstü pediyatrik hastalarda kullanımına ilişkin doz önerisi tablo 3'te verilmiştir.

Tofasitinib'in aktif pJIA tedavisi için güvenliliği ve etkililiği, 2 ila 17 yaşındaki hastalarda belirlenmiştir. Tofasitinib bu yaş grubundaki aktif pJIA'lı pediyatrik hastaların tedavisi için kullanımı, Tofasitinib'in yetişkin RA hastalarında yürütülen yeterli ve iyi kontrollü çalışmalarından elde edilen kanıtlarla ve Tofasitinib'in aktif pJIA'lı pediyatrik hastalarda (2 ila 17 yaş arası) yürütülen, 18 haftalık, açık etiketli, alıştırma dönemi ve ardından 26 haftalık plasebo kontrollü, randomize yoksunluk döneminden oluşan klinik çalışmasından elde edilen ek verilerle desteklenmektedir. Tofasitinib'in 2 yaşın altındaki pJIA hastalarında güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Tofasitinib alan pediyatrik hastalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar, RA hastalarında bildirilenlerle benzer bulunmuştur (bkz. bölüm 4.8).

Tofasitinib'in pediyatrik hastalarda pJIA dışındaki endikasyonlar (örn. ülseratif kolit) için güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

RA çalışmalarına katılan 3.315 hastadan 505 RA hastası 65 yaş ve üzeri olup bunun 71 tanesi 75 yaş ve üzeridir. Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı 65 yaş ve üzeri hastalarda 65 yaş ve altındakilere kıyasla daha yüksektir.

ÜK programı dahilinde tofasitinib ile tedavi edilen 1156 hasta içerisinde, toplamda 77'si (%7) 65 yaş ve üzerindedir. 65 yaş ve üzeri hasta sayısı bu yaş grubundaki kişilerin genç hastalara kıyasla farklı yanıt verip vermediğini değerlendirebilmek için yeterli değildir.

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

Diyabetik hastalar:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tofasitinib aşağıdaki hasta gruplarında yalnızca uygun başka bir alternatif tedavi yoksa kullanılmalıdır.

- 65 yaş ve üstü 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 üstü hastalarda kullanım

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

Mortalite

En az bir kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit (RA) hastalarıyla yapılan geniş, randomize, pazarlama sonrası güvenlik çalışmasında, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerine kıyasla günde 2 kez 5 mg tofasitinib veya günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı ölüm oranı daha yüksektir. Tüm nedenlere bağlı ölümlerin insidans oranı 100 hasta yılı başına günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımında 0,88; günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımında 1,23 ve TNF blokerlerinin kullanımında ise 0,69'dur. Tofasitinib kullanımına başlamadan veya tedaviye devam etmeden önce hastalar risk yarar açısından bireysel olarak değerlendirilmelidir.

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

ÜK tedavisinde TOFENOL, terapötik yanıt elde etmek/sürdürmek için gereken en düşük etkili dozda ve en kısa süre ile kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Diğer ilaçlarla kombine kullanım

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

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

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

Tromboz

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

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

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

ÜK hastalarında yürütülen uzun süreli bir uzatma çalışmasında, günde 2 kez Tofasitinib 10 mg alan hastalarda, ileri evre kanserli bir hastada ölüm de dahil olmak üzere beş pulmoner emboli vakası bildirilmiştir.

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

ÜK'nın idame tedavisi sırasında tofasitinib 2 kez 10 mg (2x2) bilinen venöz tromboemboli (VTE), major kardiyovasküler olaylar (MAKO) ve malignite risk faktörleri olan hastalarda başka uygun tedavi alternatifi yoksa kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Tromboz için bilinen risk faktörleri olan RA'lı hastalar için yaklaşık 12 aylık tedaviden sonra D-dimer seviyesinin test edilmesi düşünülmelidir. D-dimer test seviyesi $\geq 2 \times$ ULN ise tofasitinib ile tedaviye devam etme kararından önce klinik yararların risklerden fazla olduğu doğrulanmalıdır.

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

MAKO veya malignite risk faktörleri dışındaki tromboz risk faktörlerine sahip hastalarda tofasitinib dikkatli kullanılmalıdır. MAKO veya malignite risk faktörleri dışındaki tromboz risk faktörleri; daha önceden geçirilmiş tromboz, major bir ameliyat geçirecek olması, immobilizasyon, kombine hormonal kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi kullanımı, kalıtsal koagülasyon

bozukluğu içerir Hastaların tofasitinib tedavisi boyunca tromboz risk faktörlerinde değişim için periyodik olarak tekrar değerlendirilmesi önerilir.

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

Tofasitinib tromboz riski artmış olan hastalarda kullanılmamalıdır. ÜK tedavisinde TOFENOL, terapötik yanıt elde etmek/sürdürmek için gereken en düşük etkili dozda ve en kısa süre ile kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Bilinen VTE, MAKO ve malignite riski olan ÜK hastalarında tofasitinib 2 x 10 mg ÜK idame tedavi için önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

Retinal venöz tromboz

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

Ciddi enfeksiyonlar

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

ÜK popülasyonunda, günde 2 kez 10 mg (2x2) Tofasitinib tedavisi, günde 2 kez 5 mg tedavisine kıyasla ciddi enfeksiyonlar bakımından daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, günde 2 kez Tofasitinib 10 mg (2x2) ile tedavi edilen hastalarda, fırsatçı herpes zoster enfeksiyonları (meningoensefalit, oftalmolojik ve dissemine kütanöz dahil) gözlemlenmiştir.

Klinik çalışmalarda bildirilmeyen diğer ciddi enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir (örn. koksidiyoidomikoz).

Fırsatçı enfeksiyon riski Asya coğrafi bölgelerinde daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8). Kortikosteroid alan romatoid artrit hastaları enfeksiyona yatkın olabilir.

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

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

- Kronik veya tekrarlayıcı enfeksiyonları olan hastalar,
- Tüberküloza maruz kalmış hastalar,
- Ciddi ya da fırsatçı enfeksiyon geçmişi olan hastalar,

- Endemik tüberküloz veya endemik mikoz bulunan yerlerde yaşamış ya da buralara seyahat etmiş olan hastalar,
- Enfeksiyona yatkınlığa neden olabilecek altta yatan koşulları bulunan hastalar

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

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

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

Tüberküloz

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

- Tüberküloza maruz kalmış hastalar,
- Endemik tüberküloz bulunan yerlerde yaşamış ya da buralara seyahat etmiş olan hastalar.

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

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

Tedaviye başlamadan önce latent TB enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalar da dahil olmak üzere hastalar TB belirtileri ve semptomlarının gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

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

Viral reaktivasyon

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

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

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

- Japon ve Koreli hastalar
- ALC 1.000 hücre/mm³'den az olan hastalarda (bkz. bölüm 4.2),
- Daha önceden 2 veya daha fazla biyolojik DMARD alan uzun süreli RA hastalarında,
- Günde 2 kere 10 mg kullanan hastalarda

Major advers kardiyovasküler olaylar

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

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

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

Malignite ve lenfoproliferatif hastalık

Tofasitinib kişinin malignitelere karşı savunma mekanizmasını etkileyebilir.

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

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

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

kullanımında ise 0,27'dir.

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

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

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

Melanom dışı cilt kanseri (MDCK)

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

ÜK popülasyonunda, günde 2 kez 10 mg (2x2) ile tedavi daha yüksek MDCK riskiyle ilişkilendirilmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalığı

Kronik akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda veya interstisyel akciğer hastalığı geliştirmiş hastalarda enfeksiyona daha yatkın olmaları nedeniyle dikkatli olunması önerilir. RA klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrasında tofasitinib kullanan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı (bazıları ölüm ile sonuçlanmıştır) raporlanmıştır. Janus kinaz (JAK) inhibisyonunun bu olaylardaki rolü bilinmemektedir. Asyalı RA hastalarının interstisyel akciğer hastalığı açısından daha yüksek risk altında olduğu bilindiğinden bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Gastrointestinal perforasyon

Tofasitinib ile yürütülen klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon olguları rapor edilmiştir ancak bu olaylarda JAK inhibisyonunun rolü bilinmemektedir.

Gastrointestinal perforasyon riski artmış olan (örneğin divertikülit geçmişi, non steroidall antiinflatuvar ilaç kullanımı) hastalarda tofasitinib dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yeni başlayan abdominal belirti ve bulgular ile hastaneye başvuran hastalar, gastrointestinal perforasyonunun erken tanısı için derhal değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

ÜK hastalarının yer aldığı klinik çalışmalarda plasebo ve Tofasitinib grupları arasında gastrointestinal perforasyon sıklığı açısından belirgin bir fark yoktur ve birçoğu kortikosteroid tedavisi almaktaydı.

Kırıklar

Tofasitinib alan hastalarda kırık gelişimi gözlenmiştir.

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

Karaciğer enzimlerinde artış

Tofasitinib ile tedavi bazı hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 karaciğer enzim testleri). Yüksek alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri olan hastalarda tofasitinib tedavisi özellikle MTX gibi potansiyel hepatotoksik ilaçlarla birlikte başlatılması düşünüüyorsa dikkatli olunmalıdır. Potansiyel ilaca bağlı karaciğer hasarı olgularını belirleyebilmek için karaciğer testleri rutin olarak takip edilmeli ve karaciğer enzimlerindeki yükselmenin sebepleri hızlıca araştırılmalıdır. Eğer ilaca bağlı karaciğer hasarından şüphelenilirse, bu teşhis ortadan kalkana kadar tofasitinib tedavisine ara verilmelidir.

Hipersensitivite

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

Laboratuvar anomalileri

Lenfosit anomalileri

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

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

Nötropeni

Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış nötropeni (<2.000 hücre/mm³) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. ANC'si 1.000 hücre/mm³'ün altında olan yetişkin hastalarda ve ANC'si 1.200 hücre/mm³'ün altında olan pediatrik hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması önerilmez.

Tedavi başlangıcında, 4-8 hafta sonra ve ardından her 3 ayda bir ANC izlenmelidir. ANC baz alınarak önerilen düzenlemeler için bölüm 4.2'ye bakınız.

Anemi

Tofasitinib tedavisi, hemoglobin seviyelerinde düşüşler ile ilişkilendirilmiştir. Hemoglobin değeri 9 g/dL'nin altında olan yetişkin hastalarda ve hemoglobin değeri 10 g/dL'nin altında olan pediatrik hastalarda tofasitinib tedavisinden kaçınılmalıdır.

Hemoglobin seviyesi; başlangıçta, tedavi başlangıcından 4-8 hafta sonra ve ardından her 3 ayda bir izlenmelidir. Hemoglobin seviyesi baz alınarak önerilen düzenlemeler için bölüm 4.2'ye bakınız.

Lipid değerlerinde artış

Tofasitinib tedavisi; total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol gibi lipid parametrelerindeki artışlar ile ilişkilendirilmiştir. Maksimum etkiler genellikle 6 hafta içinde gözlenmiştir. Tofasitinib tedavisinin başlamasından 8 hafta sonra lipid parametrelerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hastalar, hiperlipidemi tedavisine yönelik klinik kılavuzlara (uluslararası kolesterol eğitim programı (NCEP)) göre tedavi edilmelidir. Tofasitinib tedavisi ile ilişkili olan toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerindeki artış statin tedavisi ile tofasitinib öncesi seviyelere düşürülebilir.

Diyabet tedavisi gören hastalarda hipoglisemi

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

Aşılamalar

Tofasitinib tedavisine başlamadan önce tüm hastaların, mevcut bağışıklama kılavuzlarına uygun olarak bağışıklamaları güncellenmelidir.

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

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

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

Bu tıbbi ürün, her tablette 61,307 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktoz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların TOFENOL'ün farmakokinetiğini (PK) etkileme potansiyelleri

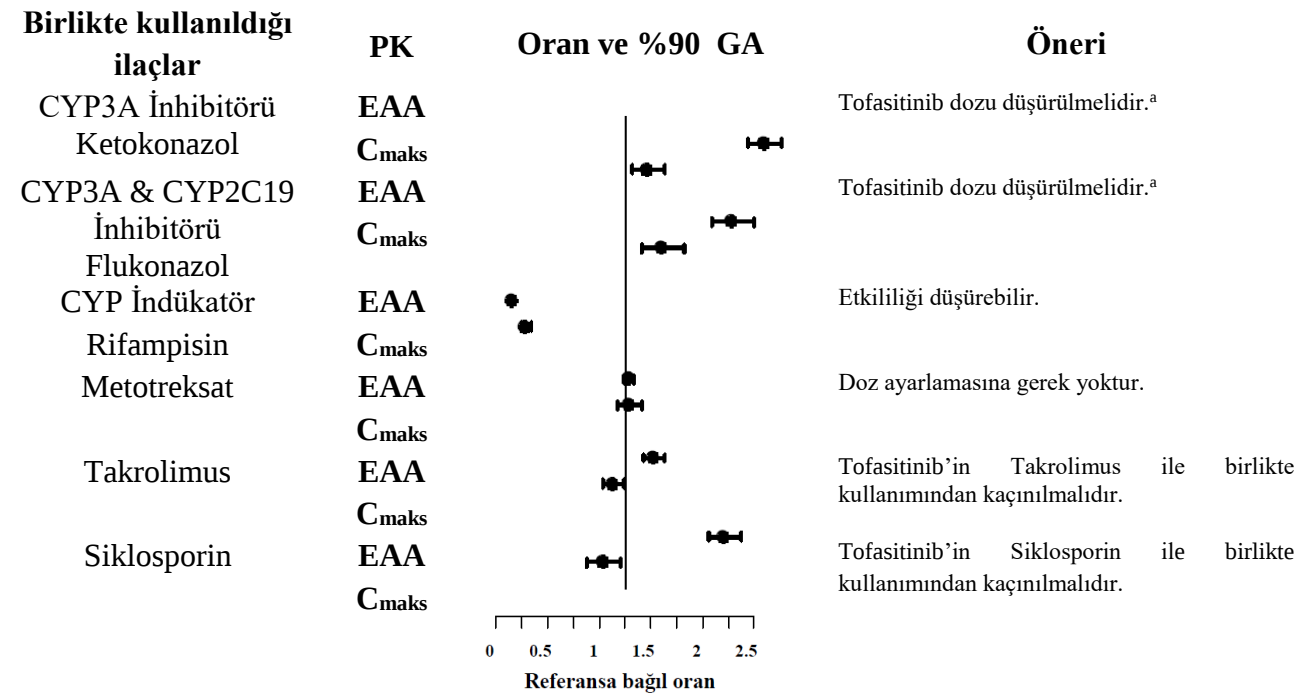
Tofasitinib, CYP3A4 ile metabolize edildiğinden, CYP3A4'ü inhibe eden ya da indükleyen ilaçlar ile etkileşimi olabilir. Tofasitinib maruziyeti, potent CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol) ya da orta derecede CYP3A4 ve potent CYP2C19 (örn. flukonazol) inhibisyonuna sebep olan bir veya birkaç ilacın beraber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

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

Ketokonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü), flukonazol (orta derecede bir CYP3A4 ve potent CYP2C19 inhibitörü), takrolimus (hafif CYP3A4 inhibitörü) ve siklosporin (orta derecede bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte kullanımı tofasitinib EAA'sını arttırırken rifampisin (potent CYP indükleyicisi) tofasitinib EAA'sını düşürmektedir. Tofasitinibin potent CYP indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması klinik cevap alınamamasına veya klinik cevabın azalmasına sebep olabilir (bkz. şekil 1). Tofasitinibin potent CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Ketokonazol ve flukonazol ile birlikte kullanılması tofasitinibin C_{maks} değerini arttırırken takrolimus, siklosporin ve rifampisin ile birlikte kullanılması tofasitinibin C_{maks} değerini azaltmaktadır.

RA hastalarında MTX ile eşzamanlı olarak uygulamanın (haftada 1 kez 15-25 mg MTX), tofasitinib farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır (bkz. şekil 1).

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



Not: Referans gruba tofasitinib tek başına uygulanmıştır.

^a Günde 2 kez 10 mg kullanan hastalarda tofasitinib dozu günde 2 kez 5 mg'a düşürülmelidir. Günde 2 kez 5 mg alan kullanan hastalarda tofasitinib dozu günde 1 kez 5 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Tofasitinibin diğer ilaçların PK'larını etkileme potansiyeli

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Tofasitinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir

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

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

Risk özeti

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

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

Klinik endişeler

Hastalık ile ilişkili maternal ve/veya embriyo/fetal risk

Yayımlanmış olan veriler, romatoid artrit ya da ülseratif kolit hastası kadınlarda hastalık aktivitesindeki artışın advers gebelik sonuçlarının gelişimi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Advers gebelik sonuçları arasında preterm doğum (gestasyonun 37. haftasından önce), düşük doğum ağırlıklı (< 2500 g) ve doğumdaki gestasyonel yaşa kıyasla küçük infantlar yer almaktadır.

Veriler

Hayvan verileri

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

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

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

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

Laktasyon dönemi

Risk özeti

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Romatoid artrit

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

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

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

Psöriatik Artrit

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

Ülseratif kolit

İndüksiyon çalışmalarında günde 2 kez 10 mg tofasitinib alan hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar; baş ağrısı, nazofarenjit, mide bulantısı ve artraljidir.

İndüksiyon ve idame çalışmalarında, tofasitinib ve plasebo tedavi gruplarında ciddi advers reaksiyonların en yaygın kategorileri, gastrointestinal bozukluklar ve enfeksiyonlardır ve en yaygın ciddi advers reaksiyon ÜK'in kötüleşmesidir.

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

RA, PsA ve ÜK hastalarında yapılan klinik çalışmalara göre advers ilaç reaksiyonları, sistem/organ sınıfı ve aşağıda belirtilen sisteme göre belirlenmiş sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır; çok

yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasına göre yer almaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın	: Lenfopeni, anemi
Yaygın olmayan	: Lökopeni, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan	: Insomnia
----------------	------------

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın	: Baş ağrısı
Yaygın olmayan	: Parestezi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan	: Miyokardiyal enfarktüsü
----------------	---------------------------

Vasküler hastalıklar

Yaygın	: Hipertansiyon
Yaygın olmayan	: Venöz tromboemboli**

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Öksürük
Yaygın olmayan : Dispne, sinüs konjesyonu

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan : Hepatik steatoz, hepatik enzim artışı, transaminaz artışı, gama-glutamiltransferaz artışı
Seyrek : Anormal karaciğer test sonuçları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü, akne
Yaygın olmayan : Eritem, pruritus

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji
Yaygın olmayan : Eklem şişliği, tendinit
Seyrek : Muskuloskeletal ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Periferik ödem
Yaygın olmayan : Pireksi, yorgunluk

Araştırmalar

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

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan : Ligamentte burkulma, kas gerilmesi

* Spontan raporlanan veri

** Venöz tromboemboli PE, DVT ve Retinal Venöz Tromboz'u içerir.

Seçilmiş yan etkilerin açıklanması

Venöz tromboemboli

Romatoid artrit

En az bir kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda doza bağımlı olarak artan insidans VTE gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümle sonuçlanmıştır. Günde iki kez 5 mg tofasitinib, günde iki kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için PE insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yıl için sırasıyla 0,17 (0,08;0,33), 0,50 (0,32;0,74) ve 0,06 (0,01;0,17)'dir. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında PE risk oranı (HR), günde iki kez 5 mg tofasitinib ve günde iki kez 10 mg tofasitinib için sırasıyla 2,93 (0,79;10,83) ve 8,26 (2,49;27,43)'dur

(bkz. bölüm 5.1). Tofasitinib ile tedavi edilen ve PE görülen hastaların çoğunluğunda (%97) VTE risk faktörü bulunmaktadır.

Ülseratif kolit (ÜK)

Devam eden ÜK uzatma çalışmasında, altta yatan VTE risk faktörü(leri) olan ve günde 2 kez 10 mg ve tofasitinib kullanan hastalarda PE ve DVT vakaları gözlemlenmiştir.

Genel enfeksiyonlar

Romatoid artrit

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

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

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

Ülseratif kolit

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

Tofasitinib ile tüm tedavi deneyiminde, en yaygın raporlanan enfeksiyonlar hastaların %18,2'sinde (211 hasta) meydana gelen nazofarenjitir.

Tofasitinib ile tüm tedavi deneyiminde, enfeksiyonların genel insidans oranı 100 hasta yılı başına (hastaların %49,4'ünü kapsayan; toplam 572 hasta) 60,3 olay olmuştur.

Ciddi enfeksiyonlar

Romatoid artrit

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

hasta yılı başına 0 olay olarak gerçekleşmiştir. MTX grubunda ise bu oran 100 hasta yılı başına 1,9 olay olmuştur.

6, 12 veya 24 ay süreli çalışmalarda, günde 2 kez 5 mg ve 10 mg tofasitinib artı DMARD gruplarındaki ciddi enfeksiyon oranları 100 hasta yılı başına sırasıyla 3,6 ve 3,4 olay iken, plasebo ile birlikte DMARD uygulanan grupta 100 hasta yılı başına 1,7 olay olarak gerçekleşmiştir.

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

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

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

Ülseratif kolit

ÜK klinik çalışmalarındaki ciddi enfeksiyonların insidans oranları ve türleri genel olarak tofasitinib monoterapi tedavi grupları ile yapılan RA klinik çalışmalarında raporlananlar ile benzerdir.

Yaşlı hastalarda ciddi enfeksiyonlar

Çalışma I ila VI'ya dahil edilmiş olan 4.271 RA hastasının 608'i 65 yaş ve üzerinde, bu hastaların da 85'i 75 ve üzeri yaştadır. Tofasitinib ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda gözlenen ciddi enfeksiyon sıklığı, 65 yaş altı hastalarda görüldenden daha yüksek olmuştur (sırasıyla 100 hasta yılı başına 4,8 olaya karşı 100 hasta yılı başına 2,4 olay).

En az bir kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlik çalışmasında, TNF inhibitörlerine ve günde 2 kez 5 mg tofasitinib kullanımına kıyasla günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile tedavi edilen 65 yaş ve üstü hastalarda ciddi enfeksiyonlarda artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Günde 2 kez 5 mg tofasitinib, günde 2 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 2 kez 5 mg tofasitinib ve günde 2 kez 10 mg tofasitinib için sırasıyla 1,08 (0,74;1,58) ve 1,55 (1,10;2,19)'dur.

Girişimsel olmayan onay sonrası güvenlik çalışmasından kaynaklanan ciddi enfeksiyonlar

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

Tedavinin başlangıcından 12 ay sonra her bir formülasyonun uygunluğundan elde edilen ham insidans oranları (%95 GA) (örneğin yaş ve cinsiyete göre ayarlanmamış) günde 1 kez 11 mg tofasitinib ve günde 2 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 2 kez 5 mg tofasitinibe kıyasla günde 1 kez 11 mg tofasitinib için ayarlanmamış risk oranı 12. ayda 1,30 (%95GA:0,67; 2,50) ve 36. ayda 1,93 (%95GA: 1,15; 3,24)'tür. Veriler, nispeten büyük güven aralıkları ve sınırlı takip süresi ile gözlemlenen olaylara sahip az sayıda hastaya dayanmaktadır.

Viral reaktivasyon

Tofasitinib ile tedavi edilen Japon ve Koreli hastalarda veya daha önce iki veya daha fazla biyolojik DMARD almış olan uzun süreli RA hastalarında, ALC değeri 1.000 hücre/mm³'ten az olan hastalarda ve günde 2 kez 10 mg doz alan hastalarda herpes zoster riski daha yüksek olabilir (bkz. bölüm 4.4).

En az bir kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlik çalışmasında, TNF inhibitörlerine ve tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda herpes zoster olaylarında artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Günde 2 kez 5 mg tofasitinib, günde 2 kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için herpes zoster insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yıl için sırasıyla 3,75 (3,22;4,34), 3,94 (3,38;4,57) ve 1,18 (0,90;1,52)'dur.

Laboratuvar testleri

Lenfositler

Kontrollü RA klinik çalışmalarında, günde 2 kez hem 5 mg hem de 10 mg tofasitinib gruplarında yer alan hastaların %0,3'ünde ALC değerleri 500 hücre/mm³ seviyesinin altına düşmüş ve %1,9 hastada ise ALC değeri 500-750 hücre/mm³ arasında çıkmıştır.

Uzun dönem RA güvenlik popülasyonunda, günde 2 kez hem 5 mg hem de 10 mg tofasitinib gruplarında yer alan hastaların %1,3'ünde ALC değerleri 500 hücre/mm³ seviyesinin altına düşmüş ve %8,4 hastada ise ALC değeri 500-750 hücre/mm³ arasında çıkmıştır.

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

ÜK klinik çalışmalarında, tofasitinib tedavisi ile ALC'de gözlenen değişiklikler, RA'daki klinik çalışmalarda gözlenen değişiklikler ile benzerdir.

Nötrofiller

Kontrollü RA klinik çalışmalarda, günde 2 kez hem 5 mg hem de 10 mg tofasitinib gruplarında yer alan hastaların %0,08'inde ANC değerleri, 1.000 hücre/mm³ seviyesinin altına düşmüştür. Herhangi bir tedavi grubunda ANC değeri 500 hücre/mm³ değerinin altına düşmemiştir. Nötropeni ve ciddi enfeksiyonların oluşumu arasında net bir ilişki izlenmemiştir.

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

ÜK klinik çalışmalarında, tofasitinib tedavisi ile ALC'de gözlenen değişiklikler, RA'daki klinik çalışmalarda gözlenen değişiklikler ile benzerdir.

Trombositler

Faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda kayıt adına uygun olmak için (RA, PsA, ÜK) hastaların trombosit düzeyleri ≥ 100.000 hücre/mm³ olmalıdır. Bu nedenle, tofasitinib ile tedaviye başlamadan önce trombosit düzeyleri < 100.000 hücre/mm³ olan hastalar için herhangi bir bilgi mevcut değildir.

Karaciğer enzimi testleri

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

RA Faz 3 monoterapi çalışmasının kontrollü bölümünde (0-3 ay) (Çalışma I, bkz. bölüm 5.1), plasebo, tofasitinib günde iki kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,65, %0,41 ve %0'ında $> 3 \times \text{ULN}$ ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, plasebo, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,65, %0,41 ve %0'ında $> 3 \times \text{ULN}$ AST artışı gözlenmiştir.

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

Eş zamanlı DMARD alan hastaların dahil edildiği RA Faz 3 çalışmalarının kontrollü bölümünde (0-3 ay) (Çalışma II-V, bkz. bölüm 5.1) plasebo, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %0,9, %1,24 ve %1,14'ünde $> 3 \times \text{ULN}$ ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda plasebo, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %0,72, %0,5 ve %0,31'inde $> 3 \times \text{ULN}$ AST artışı gözlenmiştir.

Monoterapi ile yapılan uzun dönem RA uzatma çalışmalarında, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,1 ve %1,4'ünde $> 3 \times \text{ULN}$ ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg gruplarının her ikisinde de $< \%1,0$ oranında $> 3 \times \text{ULN}$ AST artışı gözlenmiştir.

Eş zamanlı DMARD alan hastaların dahil edildiği uzun dönem RA uzatma çalışmalarında, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,8 ve %1,6'sında $> 3 \times \text{ULN}$ ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg gruplarının ikisinde de $< \%1,0$ oranında $> 3 \times \text{ULN}$ AST artışı gözlenmiştir.

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

ÜK klinik çalışmalarında, tofasitinib tedavisi ile gözlenen karaciğer enzim testlerindeki değişiklikler RA'deki klinik çalışmalarda gözlemlenen değişikliklere benzerdir.

Lipidler

Lipid parametrelerindeki artışlar (toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliseritler) ilk olarak kontrollü çift-kör RA klinik çalışmalarında tofasitinib başlanmasından sonraki birinci ayda değerlendirilmiştir. Bu zaman noktasında gözlenen artışlar ardından stabil seyretmiştir.

Kontrollü RA klinik çalışmalarında çalışmanın başlangıcından sonuna kadar (6-24 ay) olan süredeki lipid parametrelerinde ortaya çıkan değişiklikler aşağıda özetlenmiştir:

- Ortalama LDL kolesterol değeri 12.ayda tofasitinib günde 2 kez 5 mg kolunda %15 ve tofasitinib günde iki kez 10 mg kolunda %20 ve 24. ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg kolunda %16 ve tofasitinib günde iki kez 10 mg kolunda %19 artmıştır.
- Ortalama HDL kolesterol değeri 12.ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg kolunda %17 ve tofasitinib günde iki kez 10 mg kolunda %18 ve 24. ayda tofasitinib günde iki kez 5 mg kolunda %19 ve tofasitinib günde iki kez 10 mg kolunda %20 artmıştır.

Tofasitinib tedavisinin bırakılmasını takiben lipid seviyeleri başlangıç düzeyine dönmüştür.

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

Kontrollü bir RA klinik çalışmasında, LDL kolesterol 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 kardiyovasküler (KV) risk faktörü görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4.362), randomize, onay sonrası güvenlik çalışmasında 24 ay boyunca lipid parametrelerinde değişiklikler aşağıda özetlenmiştir.

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

ÜK klinik çalışmalarında, tofasitinib tedavisi ile lipid parametrelerinde gözlenen değişiklikler, RA klinik çalışmalarında gözlemlenen değişikliklere benzerdir.

Miyokardiyal enfarktüsü

Romatoid artrit

50 yaş ve üstü ve en az bir kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan geniş (N=4.362) randomize ruhsat onayı sonrası güvenlik çalışmasında, günde 2 kez 5 mg tofasitinib, günde 2 kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yılı başına sırasıyla 0,37 (0,22;0,57), 0,33 (0,19;0,53) ve 0,16 (0,07;0,31) olaylı hastadır. TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda az sayıda ölümcül miyokardiyal enfarktüsü benzer oranlarda raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Bu çalışma, en az 1.500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektirmiştir.

MDCK harici maligniteler

Romatoid artrit

50 yaş ve üstü ve en az bir kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan geniş (N=4.362) randomize ruhsat onayı sonrası güvenlik çalışmasında, günde 2 kez 5 mg tofasitinib, günde 2 kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için akciğer kanseri insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yılı başına sırasıyla 0,23 (0,12;0,40), 0,32 (0,18;0,51) ve 0,13 (0,05;0,26) olaylı hastadır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Bu çalışma, en az 1.500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektirmiştir.

Günde 2 kez 5 mg tofasitinib, günde 2 kez 10 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için lenfoma insidans oranları (%95 GA) her 100 hasta yılı için sırasıyla 0,07 (0,02;0,18), 0,11 (0,04;0,24) ve 0,02 (0,00;0,10) olaylı hastadır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Pediyatrik popülasyon

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve juvenil PsA

Klinik geliştirme programında JIA hastalarında görülen advers reaksiyonlar, bazı enfeksiyonlar (grip, farenjit, sinüzit, viral enfeksiyon) ve gastrointestinal veya genel bozukluklar (karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, yüksek ateş, baş ağrısı, öksürük) haricinde yetişkin RA hastalarında görülen tip ve sıklık ile tutarlıdır. Bunlar JIA pediyatrik popülasyonunda daha yaygın olarak görünür. MTX; en sık birlikte kullanılan csDMARD'tır (1. günde, csDMARD kullanan 157 hastanın 156'sı MTX almıştır). Tofasitinibin diğer herhangi bir csDMARD ile birlikte kullanıldığında güvenlilik profiline ilişkin yeterli veri yoktur.

Enfeksiyonlar

Pivot Faz 3 çalışmasının (Çalışma JIA-I) çift-kör kısmında, en yaygın bildirilen advers reaksiyon (%44,3) enfeksiyondur. Enfeksiyonlar genellikle hafif ila orta şiddetteydi.

Entegre güvenlik popülasyonunda, 7 hastada tofasitinib tedavisi sırasında raporlama dönemi içinde ciddi enfeksiyonlar görülmüştür (çalışma ilacının son dozundan sonra 28 güne kadar). Temsil eden 100 hasta yılı başına 1,92 hasta insidans oranı: pnömoni, epidural ampiyem (sinüzit ve subperiosteal apse ile), pilonidal kist, apandisit, escherichia piyelonefrit, uzuv apsisi ve ULT.

Entegre güvenlik popülasyonunda, 100 hasta yılı başına olaylarla birlikte 0,82 hasta insidans oranını temsil eden raporlama penceresi kapsamında 3 hastada ciddi olmayan herpes zoster (HZ) olayları görülmüştür. Bir tane (1) ilave hasta, raporlama penceresinin dışında ciddi bir HZ olayı yaşamıştır.

Hepatik olaylar

JIA pivot çalışmasındaki hastaların AST ve ALT düzeylerinin; üst değerin 1,5 katından az olması kayıt için uygun olmak adına normal sınırdır. Entegre güvenlik popülasyonunda, ardışık 2 ziyarette ALT yükselmeleri ULN'nin ≥ 3 katı ile 2 hasta vardı. Hiçbir olay Hy'nin Yasa kriterini karşılamadı. İki hasta da arka planda MTX tedavisi alıyordu ve her olay MTX kesildikten ve tofasitinibin kalıcı olarak kesilmesinden sonra çözüldü.

Laboratuvar testleri

Klinik geliştirme programındaki JIA hastalarında laboratuvar testlerindeki değişiklikler, yetişkin RA hastalarında görülenle tutarlıdır. JIA pivot çalışmasındaki hastaların kayıt için uygun olabilmesi adına trombosit sayımı ≥ 100.000 hücre/mm³ sahip olmaları gerekmiştir.

Bu nedenle tofasitinib tedavisine başlamadan önce trombosit sayısı <100.000 hücre/mm³ olan JIA hastalar için herhangi bir bilgi mevcut değildir.

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 (TÜFAM)'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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Immünosupresanlar, Janus Kinaz(JAK) İnhibitörleri
ATC kodu: L04AF01

Etki mekanizması:

Tofasitinib, JAK ailesinin güçlü, selektif bir inhibitördür. Enzim tayinlerinde tofasitinib, JAK1, JAK2, JAK3 ve daha düşük oranda olmak üzere TyK2'yi inhibe eder. Buna karşılık, tofasitinib, insan genomundaki diğer kinazlara karşı yüksek derecede seçiciliğe sahiptir. Tofasitinib, insan hücrelerinde, tercihen fonksiyonel seçicilik göstererek JAK2 çiftleri olarak sinyal ileten sitokin

reseptörleri yerine JAK3 ve/veya JAK1 ile ilişkili heterodimerik sitokin reseptörleri ile sinyal iletimini inhibe eder. Tofasitinib ile JAK1 ve JAK3'ün inhibisyonu, interlökinlerin (IL-2, -4, -7, -9, -15 ve -21) ve tip I ve tip II interferonların ilettiği sinyalleri azaltır ve bu da immün ve inflamatuvar yanıtın modülasyonu ile sonuçlanır.

Farmakodinamik etkiler:

RA hastalarında 6 aya kadar olan tofasitinib tedavisi, dolaşımdaki CD16/56+ doğal öldürücü (NK) hücre sayısında doza bağlı düşüşler ile ilişkilidir, tahmini maksimum düşüşler tedavi başlangıcından yaklaşık 8-10 hafta sonra gerçekleşir. Bu değişiklikler genellikle tedavinin sonlandırılmasından 2-6 hafta sonra ortadan kalkar. Tofasitinib ile tedavi, B hücre sayılarında doza bağlı artış ile ilişkilidir. Dolaşımdaki T-lenfosit sayıları ve T-lenfosit alt tiplerindeki (CD3+, CD4+, CD8+) değişiklikler az miktarda ve tutarsız karakterdedir.

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

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

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

Aşı çalışmaları

Günde 2 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 2 kez 5 mg tofasitinib veya plasebo ile 12 haftalık tedavi başlatılmadan 2 ila 3 hafta öncesinde canlı atenüe bir herpes virüs aşısı ile immünize edilmiş daha önce MTX kullanan hastalar üzerinde kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 6. haftada hem tofasitinib ve hem de plasebo ile tedavi edilen hastalarda VZV'ye humoral ve hücresel yanıtlara dair kanıtlar görülmüştür. Bu yanıtlar

50 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerde gözlemlenmiş olanlara benzerdir. Geçmişte varisella enfeksiyonu öyküsü ve başlangıç seviyesinde anti-varisella antikorı bulunmayan bir hastada aşılardan 16 gün sonra varisellanın aşı suşunun yayılımı gözlenmiştir. Tofasitinib tedavisi kesilmiş ve hasta standart antiviral ilaç tedavisi sonrası iyileşmiştir. Bu hasta daha sonra aşıya gecikmiş olsa da sağlam, hüморal ve hücrel bir yanıt vermiştir (bkz. bölüm 4.4).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Romatoid artrit

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

Tablo 4: RA'lı hastalarda günde 2 defa 5 mg ve 10 mg tofasitinib dozlarının faz 3 klinik çalışmaları

Çalışmalar	Çalışma I (ORAL Solo)	Çalışma II (ORAL Sync)	Çalışma III (ORAL Standard)	Çalışma IV (ORAL Scan)	Çalışma V (ORAL Step)	Çalışma VI (ORAL Start)	Çalışma VII (ORAL Strategy)
Popülasyon	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naif ^a	MTX-IR
Kontrol	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	MTX	MTX, ADA
Önceki tedavi	Yok ^b	csDMARD'lar	MTX	MTX	MTX	Yok ^b	3 Paralel kollu: • Tofasitinib monoterapi • Tofasitinib +MTX • ADA+MTX
Önemli özellikler	Mono terapi	Çeşitli csDMARD'lar	Aktif kontrol (ADA)	X-Ray	TNFi-IR	Monoterapi, Aktif komperatör (MTX), X-Ray	MTX'li ve MTX'siz tofasitinibin MTX'li ADA ile karşılaştırılması
Tedavi alan hasta sayısı	610	792	717	797	399	956	1,146
Toplam çalışma süresi	6 ay	1 yıl	1 yıl	2 yıl	6 ay	2 yıl	1 yıl

Koprimer etkililik sonlanım noktası ^C	3. ay: ACR20 HAQ-DI DAS28- 4(ESR) <2,6	6. ay: ACR20 DAS28- 4(ESR) <2,6 3. ay: HAQ-DI	6. ay: ACR20 DAS28- 4(ESR)<2, 6 3. ay: HAQ-DI	6. ay: ACR20 mTSS DAS28- 4(ESR) < 2,6 3. ay: HAQ- DI	3. ay: ACR20 HAQ- DI DAS28- 4(ESR) <2,6	6. ay: mTSS ACR 70	6. ay: ACR50
---	---	---	---	---	---	--------------------------	-----------------

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

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

Klinik yanıt:

ACR yanıtı

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

ORAL Strategy süreci boyunca günde 2 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 2 kez 5 mg tofasitinibe verilen yanıtın sayısal olarak daha fazladır.

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

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

ORAL Solo: DMARD yetersiz yanıt verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo N=122	Günde 2 kez 5 mg tofasitinib monoterapi N=241	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib monoterapi N=243
ACR20	3. ay	26	60***	65***
	6. ay	NA	69	71
ACR50	3. ay	12	31***	37***
	6. ay	NA	42	47
ACR70	3. ay	6	15*	20***
	6. ay	NA	22	29

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

ORAL Standard: MTX yetersiz yanıt verenler					
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo	Günde iki kez tofasitinib + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ACR20		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
	3. ay	26	59***	57***	56***
	6. ay	28	51***	51***	46**
	12. ay	NA	48	49	48

ACR50	3. ay	7	33***	27***	24***
	6. ay	12	36***	34***	27**
	12. ay	NA	36	36	33
ACR70	3. ay	2	12**	15***	9*
	6. ay	2	19***	21***	9*
	12. ay	NA	22	23	17
ORAL Scan: MTX yetersiz yanıt verenler					
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo + MTX N=156	Günde iki kez 5 mg tofasitinib+ MTX N=316	Günde iki kez 10 mg tofasitinib+ MTX N=309	
ACR20	3. ay	27	55***	66***	
	6. ay	25	50***	62***	
	12. ay	NA	47	55	
	24. ay	NA	40	50	
ACR50	3. ay	8	28***	36***	
	6. ay	8	32***	44***	
	12. ay	NA	32	39	
	24. ay	NA	28	40	
ACR70	3. ay	3	10**	17***	
	6. ay	1	14***	22***	
	12. ay	NA	18	27	
	24. ay	NA	17	26	
ORAL Step: TNF inhibitor yetersiz yanıt verenler					
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo +MTX N=132	Günde iki kez 5 mg tofasitinib + MTX N=133	Günde iki kez 10 mg tofasitinib + MTX 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 2 kez 5 mg tofasitinib monoterapi N=370	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib monoterapi N=394
ACR20	3. ay	52	69***	77***
	6. ay	51	71***	75***
	12. ay	51	67**	71***
	24. ay	42	63***	64***
ACR50	3. ay	20	40***	49***
	6. ay	27	46***	56***
	12. ay	33	49**	55***
	24. ay	28	48***	49***
ACR70	3. ay	5	20***	26***
	6. ay	12	25***	37***
	12. ay	15	28**	38***
	24. ay	15	34***	37***
ORAL Strategy: MTX yetersiz yanıt verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Günde iki kez 5 mg tofasitinib N=384	Günde iki kez 5 mg tofasitinib + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	3. ay	62,5	70,48†	69,17
	6. ay	62,84	73,14†	70,98
	12. ay	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. ay	31,51	40,96†	37,31
	6. ay	38,28	46,01†	43,78
	12. ay	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. ay	13,54	19,41†	14,51
	6. ay	18,23	25†	20,73
	12. ay	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

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

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

QOW=her bir sonraki hafta N=analiz edilen hasta sayısı

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

MTX=metotreksat

DAS28-4(ESR) yanıtı

Faz 3 çalışmalarındaki hastaların başlangıçtaki ortalama Hastalık Aktivite Skoru (DAS28-4[ESR]) 6,1-6,7'dir. Başlangıçtan itibaren, DAS28-4(ESR) açısından 3. ayda plasebo ile tedavi edilen hastalara (0,7-1,1) kıyasla günde 2 kere 5 mg ve 10 mg dozları ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 1,8-2,0 ve 1,9-2,2'lik anlamlı düşüşler gözlenmiştir. ORAL Step, ORAL Sync ve ORAL Standard çalışmalarında bir DAS28 klinik düzelmesi (DAS28-4(ESR) <2,6) görülen hastaların oranı Tablo 6'da sunulmuştur.

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

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

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

Radyografik yanıt

ORAL Scan ve ORAL Start çalışmalarında, yapısal eklem hasarının ilerlemesinin inhibisyonu radyolojik olarak değerlendirilmiş ve mTSS ve bileşenleri, erozyon skoru ve eklem boşluğu daralması (JSN) skorunda 6. ve 12. aylarda başlangıçtan itibaren ortalama 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 2 kez 5 mg tofasitinib + MTX N=277 Ortalama (SD) ^a	Günde 2 kez 5 mg tofasitinib + MTX plasebodan ortalama fark ^b (GA)	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib + MTX N=290 ortalama (SD) ^a	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib + MTX plasebodan ortalama fark ^b (GA)
mTSS ^c					
Başlangıç	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. Ay	0,5 (2)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7, 0)	0,1 (2)	-0,4 (-0,8, 0)
12. Ay	1 (3,9)	0,3 (3)	-0,6 (-1,3, 0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5, -0,2)

	ORAL Start: MTX ile tedavi görmemiş hastalar				
	MTX N=168 Ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 5 mg tofasitinib N=344 ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 5 mg tofasitinibin MTX’ten ortalama fark ^d (GA)	Günde iki kez 10 mg tofasitinib N=368 ortalama (SD) ^a	Günde iki kez 10 mg tofasitinibin MTX’ten ortalama fark ^d (GA)
mTSS ^c					
	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-

Başlangıç	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1, -0,3)	0 (1,2)	-0,8 (-1,2, -0,4)
6. Ay	1,3 (3,7)	0,4 (3)	-0,9 (-1,4, -0,4)	0 (1,5)	-1,3 (-1,8, -0,8)
12. Ay					

^a SD = Standart Sapma

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

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

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

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilgili sonuçlarımlar

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

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

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

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

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

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

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

Klinik yanıtların devamlılığı

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

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

Uzun dönem kontrollü güvenlik çalışmaları

ORAL gözetim çalışması (A3921133), en az bir ek kardiyovasküler risk faktörü (KV risk faktörleri: mevcut sigara kullanımı, hipertansiyon tanısı, diabetes mellitus, prematür koroner kalp hastalığı öyküsü, revaskülarizasyon prosedürü öyküsü dahil olmak üzere koroner arter hastalığı öyküsü, koroner arter bypass greftleme, miyokardiyal enfarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyak arrest, kararsız angina, akut koroner sendrom ve nodüller, Sjögren sendromu, kronik hastalık anemisi, pulmoner belirtiler gibi RA ile ilişkilendirilen ekstra artiküler hastalığın varlığı) görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4362),

randomize, aktif kontrollü, ruhsat onayı sonrası güvenlik surveyans çalışmasıdır. Tofasitinib hastaların büyük çoğunluğu (%90'dan fazla) hali hazırda sigara içmekte veya geçmişte 10 yıldan fazla süre sigara içmişlerdir (ortalama sigara içme yılı sırasıyla 35-39 yıldır). Hastaların çalışma başlangıcında stabil dozda metotreksat kullanmaları gerekmektedir, çalışma süresince doz ayarlamasına izin verilmiştir.

Hastalar, açık etiketli olmak üzere günde 2 kez 10 mg tofasitinib, günde 2 kez 5 mg tofasitinib veya bir TNF inhibitörü (TNF inhibitörü, haftada bir kez 50 mg etanersept veya iki haftada bir 40 mg adalimumab) almak üzere 1:1:1 oranla randomize edilmiştir. Eş primer sonlanım noktaları, MDCK hariç malignite ve geçirilmiş majör kardiyovasküler advers olaylardır (MAKO). Sonlanım noktalarının kümülatif insidansı ve istatistik değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Çalışma, en az 1500 hastanın 3 yıl boyunca takip edilmesini gerektiren olay ile güçlendirilen bir çalışmadır. Günde 2 kez 10 mg tofasitinib çalışma tedavisi sonlandırılmış ve hastalara, doza bağlı venöz tromboembolik olay (VTE) bulguları nedeniyle günde 2 kez 5 mg tofasitinib tedavisine başlanmıştır.

Çalışma kombine tofasitinib dozlarının TNF inhibitörleri ile birincil karşılaştırması için non-inferiyorite kriterini karşılamamıştır. Çünkü HR için %95 GA'nın üst sınırı, karar verilmiş MAKO ve MDCK harici maligniteler için önceden belirlenmiş non-inferiyorite kriteri olan 1,8'i aşmıştır. MAKO, maligniteler (MDCK hariç) ve seçilmiş diğer olaylar ile ilgili sonuçlar aşağıda verilmiştir.

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

TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüsünde artış gözlenmiştir. TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda VTE olaylarında doza bağımlı artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Tablo 9: MAKO, miyokardiyal enfarktüs ve venöz tromboemboli (VTE) için insidans ve risk oranları

	Günde 2 kez 5 mg tofasitinib	Günde 2 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 2 kez 10 mg tofasitinib tedavi grubu, bir çalışma değişikliği sonucu günde 2 kez 10 mg tofasitinibten günde 2 kez 5 mg tofasitinibe geçen hastalardaki verileri içerir.

^b Kombine günde 2 kez 5 mg tofasitinib ve günde 2 kez 10 mg tofasitinib.

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

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

Kısaltmalar: MAKO = major advers kardiyovasküler olaylar, MI = miyokardiyal enfarktüsü, VTE= venöz tromboemboli PE= pulmoner emboli, DVT= derin ven trombozu TNF = tümör nekroz faktörü, IR = insidans oranı, HR = risk oranı, GA = güven aralığı,

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

Maligniteler

TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda MDCK harici malignitelerde özellikle akciğer kanseri, lenfoma ve MDCK'da artış gözlenmiştir.

Tablo 10: Maligniteler^a için indisans ve risk oranları

	Günde 2 kez 5 mg tofasitinib	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib^b	Bütün tofasitinibler^c	TNF inhibitörü (TNFi)
MDCK 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)	
MDCK				
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 MDCK harici maligniteler (akciğer kanseri ve lenfoma) için tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra çalışmanın sonuna kadar meydana gelen olaylara dayanır. MDCK için tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra 28 gün içerisinde meydana gelen olaylara dayanır.

^b Günde 2 kez 10 mg tofasitinib tedavi grubu, bir çalışma değişikliği sonucu günde 2 kez 10 mg tofasitinibten günde 2 kez 5 mg tofasitinibe geçen hastalardaki verileri içerir.

^c Kombine günde 2 kez 5 mg tofasitinib ve günde 2 kez 10 mg tofasitinib.

Kısaltmalar MDCK = melanoma dışı cilt kanseri, TNF = tümör nekroz faktörü, IR = indisans oranı, HR = risk oranı, GA = güven aralığı

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

Mortalite

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

Tablo 11: Mortalite^a için insidans ve risk oranı

	Günde 2 kez 5 mg tofasitinib	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib ^b	Bütün tofasitinibler ^c	TNF inhibitörü (TNFi)
Mortalite (tüm nedenler)				
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 enfeksiyon				
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 CV olaylar				
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; Inf)	2,53 (0,30; 21,64)	

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

^b Günde 2 kez 10 mg tofasitinib tedavi grubu, bir çalışma değişikliği sonucu günde 2 kez 10 mg tofasitinibten günde 2 kez 5 mg tofasitinibe geçen hastalardaki verileri içerir.

^c Kombine günde 2 kez 5 mg tofasitinib ve günde iki kere 10 mg tofasitinib.

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

Psoriatik artrit

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

skorunda başlangıca göre değişim olmuştur.

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

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

Belirti ve semptomlar

3. ayda ACR20 yanıt kriterleri ile yapılan değerlendirmede plasebo ile karşılaştırıldığında tofasitinib ile tedavi bazı PsA belirti ve bulgularında anlamlı iyileşmelere yol açmıştır. Değerlendirilen önemli sonlanım noktaları için etkililik sonuçları Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12: OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND çalışmalarındaki klinik yanıt elde edilen PsA hastalarının oranı (%) ve başlangıca göre ortalama değışiklik

	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 2 kez 5 mg tofasitinib	40 mg Adalimumab SC q2W	Plasebo	Günde 2 kez 5 mg tofasitinib
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3. ay	%33	%50 ^{d,*}	%52 [*]	%24	%50 ^{d,***}
6. ay	NA	%59	%64	NA	%60
12. ay	NA	%68	%60	-	-
ACR50					
3. ay	%10	%28 ^{e,**}	%33 ^{***}	%15	%30 ^{e,*}
6. ay	NA	%38	%42	NA	%38
12. ay	NA	%45	%41	-	-
ACR70					
3. ay	%5	%17 ^{e,*}	%19 [*]	%10	%17
6. ay	NA	%18	%30	NA	%21
12. ay	NA	%23	%29	-	-
ΔLEI ^f					
3. ay	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6. ay	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12. ay	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3. ay	-2	-3,5	-4	-1,9	-5,2 [*]
6. ay	NA	-5,2	-5,4	NA	-6
12. ay	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3. ay	%15	%43 ^{d,***}	%39 ^{**}	%14	%21
6. ay	NA	%46	%55	NA	%34
12. ay	NA	%56	%56	-	-

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

Kısaltmalar: BSA=Vücut yüzey alanı; ΔLEI=Leeds Entezit İndeksinde başlangıca göre değışiklik, ΔDSS=Daktilit Şiddeti Skorunda başlangıca göre değışiklik; ACR20/50/70=Amerikan Romatoloji Derneği ≥ %20, %50, %70 iyileşme; csDMARD=geleneksel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; N=randomize edilen ve tedavi edilen hastaların sayısı; NA=Plasebo alan hastaların günde iki kez tofasitinib 5 mg ya da tofasitinib 10 mg 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≤ 0,05 istatistiksel anlamlılığa ulaştı.

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

^f Başlangıç skoru >0 olan hastalar için.

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

Hem TNF inhibitörü naif hem de TNF inhibitörüne yanıtı yetersiz olan ve günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda 3. ayda ACR20 yanıt oranları plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksektir. Yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç hastalık aktivitesi ve PsA alt grubu değerlendirmesi tofasitinibe yanıtındaki farklılıklarda belirleyici olmamıştır. Artrit mutilans ya da aksiyel tutulumu olan hasta sayısı anlamlı bir değerlendirme yapabilmek için çok azdır. Plasebo ile karşılaştırıldığında her iki çalışmada da 2. hafta (başlangıç sonrası ilk değerlendirme) gibi erken bir dönemde günde iki kez 5 mg tofasitinib ile gözlenen ACR20 yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlıdır.

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

Radyografik yanıt

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

Fiziksel fonksiyon ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

Fiziksel fonksiyonda iyileşme HAQ-DI ile ölçülmüştür. Günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalar 3. ayda plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca göre daha fazla iyileşme göstermişlerdir ($p \leq 0,05$) (bakınız tablo 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 iki kez 5 mg tofasitinib	40 mg Adalimumab SC q2W	Plasebo	Günde iki kez 5 mg tofasitinib
N	104	107	106	131	129

3. ay	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38*	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6. ay	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12. ay	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

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

Kısaltmalar: DMARD hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; HAQ-DI=Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi;

N=istatistiksel analizdeki toplam hasta sayısı; SC q2w=iki haftada bir subkutan uygulama TNFi=tümör nekroz faktörü inhibitörü

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

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

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

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

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

SF-36v2 ve FACIT-F'deki başlangıca göre düzelmeler 6. aya (OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND) ve 12. aya (OPAL BROADEN) kadar korunmuştur.

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

Ülseratif kolit

Tofasitinib film kaplı tabletlerin yetişkin hastaların tedavisinde etkililiği ve güvenliliği orta ila şiddetli aktif ÜK (endoskopi alt skoru ≥ 2 ve rektal kanama alt skoru ≥ 1 ile Mayo skoru 6 ila 12) 3 çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir: 2 özdeş indüksiyon çalışması (OCTAVE İndüksiyon 1 ve OCTAVE İndüksiyon 2) ve ardından 1 devam çalışması (OCTAVE Sustain). Kayıtlı hastalar kortikosteroidler, immünomodülatörler ve/veya bir TNF inhibitörü dahil en az 1 konvansiyonel tedavisinde başarısız olmuştur. Hastaların stabil dozda eş zamanlı olarak oral aminosalisilat ve kortikosteroid (prednizon günlük dozu 25 mg'a eş değer) kullanmalarına idame çalışmasına katıldıktan sonraki 15 hafta içinde kortikosteroidlerin azaltılması ve kesilmesi zorunlu olmak kaydıyla izin verilmiştir. Tofasitinib monoterapi (örn. biyolojik ve immünoşüpresan ile birlikte kullanılmamıştır) olarak uygulanmıştır.

Tablo 14: ÜK'lı hastalarda günde 2 kez 5 mg ve 10 mg tofasitinib dozlarının faz 3 klinik

çalışmaları

	OCTAVE İndüksiyon 1	OCTAVE İndüksiyon 2	OCTAVE Sustain
Tedavi grubu (randomizasyon oranı)	Günde 2 kez tofasitinib 10 mg plasebo (4:1)	Günde 2 kez tofasitinib 10 mg plasebo (4:1)	Günde 2 kez tofasitinib 5 mg Günde 2 kez tofasitinib 10 mg plasebo (1:1:1)
Kayıtlı hasta sayısı	598	541	593
Çalışma süresi	8 hafta	8 hafta	52 hafta
Primer etkililik sonlanım noktası	Remisyon	Remisyon	Remisyon
Önemli sekonder etkililik sonlanım noktası	Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme	Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme	Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme Başlangıçta remisyonadaki hastalarda kortikosteroidsiz remisyonun devamlılığı
Önceki TNFi başarısızlık	%51,3	%52,1	%44,7
Önceki kortikosteriodde başarısızlık	%74,9	%71,3	%75,0
Önceki immünoşüpresanda başarısızlık	%74,1	%69,5	%69,6
Başlangıç kortikosteroid kullanımı	%45,5	%46,8	%50,3

Ek olarak tofasitinibin etkililiği ve güvenliliği açık etiketli uzun dönem uzatma çalışması (OCTAVE Open) ile değerlendirilmiştir. İndüksiyon çalışmalarından birini (OCTAVE İndüksiyon 1 ve OCTAVE İndüksiyon 2) tamamlayan fakat klinik cevap elde edemeyen hastalar ya da devam çalışmasını (OCTAVE Sustain) tamamlayan veya tedavi başarısızlığı nedeniyle erkenden çekilen hastalar OCTAVE Open için uygundu. OCTAVE İndüksiyon 1 veya OCTAVE İndüksiyon 2'den gelen hastalar, OCTAVE Open'da 8 hafta sonra klinik yanıt elde edemedilerse OCTAVE Open'dan çıkarılacaktı. Ayrıca, OCTAVE Open'a katılırken kortikosteroid azaltma da gerekliydi.

İndüksiyon etkililik verileri (OCTAVE İndüksiyon 1 ve OCTAVE İndüksiyon 2)

OCTAVE İndüksiyon 1 ve OCTAVE İndüksiyon 2'nin birincil sonlanım noktası 8. haftada remisyonunda olan hastaların oranı iken temel ikincil sonlanım noktası ise 8. haftada mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme olan hastaların oranıdır. Remisyon klinik remisyon (toplam

Mayo skoru ≤ 2 ve hiçbir alt skorun > 1 olmaması) ve rektal kanama alt skorunun 0 olması olarak tanımlanmıştır. Mukozanın endoskopik görünümündeki iyileşme endoskopi alt skorunun 0 veya 1 olması olarak tanımlanmıştır.

Tablo 15'te görüldüğü gibi, günde 2 kez tofasitinib 10 mg ile tedavi edilen hastaların plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha büyük bir bölümünde her iki çalışmada da 8. haftada remisyon, mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme ve klinik yanıt elde edilmiştir.

Çalışma merkezlerindeki endoskopik sonuçlara dayalı etkililik sonuçları merkezi endoskopi sonuçlarına dayalı olan sonuçlarla tutarlıdır.

Tablo 15: 8. haftada etkililik sonlanım noktasını karşılayan hastaların oranı (OCTAVE indüksiyon çalışması 1 and OCTAVE indüksiyon çalışması 2)

	OCTAVE İndüksiyon çalışması 1			
	Merkezi endoskopi okuması		Bölgesel endoskopi okuması	
Sonlanım noktası	Plasebo	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib	Plasebo	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib
	N=122	N=476	N=122	N=476
Remisyon ^a	%8,2	%18,5‡	%11,5	%24,8‡
Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme ^b	%15,6	%31,3†	%23,0	%42,4*
Mukozanın endoskopik görünüşünün normalleşmesi ^c	%1,6	%6,7‡	%2,5	%10,9‡
Klinik yanıt ^d	%32,8	%59,9*	%34,4	%60,7*
	OCTAVE İndüksiyon çalışması 2			
	Merkezi endoskopi okuması		Bölgesel endoskopi okuması	
Sonlanım noktası	Plasebo	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib	Plasebo	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib
	N=112	N=429	N=112	N=429
Remisyona	%3,6	%16,6†	%5,4	%20,7†
Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme ^b	%11,6	%28,4†	%15,2	%36,4*
Mukozanın endoskopik görünüşünün 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. Primer sonlanım noktası: Remisyon; klinik remisyon (Mayo skoru ≤ 2 bireysel skor > 1 ile) ve rektal kanama skoru 0 olarak tanımlanmıştır
- b. Önemli sekonder sonlanım noktası: Mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme Mayo endoskopi skoru 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, vasküler paternde azalma) olarak tanımlanmıştır.
- c. Mukozanın endoskopik görünüşünün normalleşmesi Mayo endoskopik skoru 0 olarak tanımlanmıştır.
- d. Klinik cevap, başlangıç Mayo skorundan ≥ 3 puan ve ≥ 30 oranında düşüş ve buna eşlik eden rektal kanama ≥ 1 puan düşüş veya mutlak rektal kanama subskorunun 0 veya 1 olması olarak tanımlanmıştır.

Daha önce TNF inhibitör tedavisi başarısız olan veya olmayan hastalardan oluşan her iki alt grupta da günde 2 kez tofasitinib 10 mg ile tedavi edilen hastaların plaseboya kıyasla daha büyük bir bölümünde 8. haftada remisyon ve mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme sağlanmıştır. Bu tedavi farkı 2 alt grup arasında tutarlıdır (Tablo 16).

Tablo 16. TNF inhibitör tedavi alt gruplarına göre 8. haftada primer ve önemli sekonder etkililik sonlanım noktalarını karşılayan hasta oranları (OCTAVE indüksiyon çalışması 1 ve OCTAVE indüksiyon çalışması 2, merkezi endoskopi değerlendirmesi)

OCTAVE İndüksiyon çalışması 1		
Sonlanım noktası	Plasebo N=122	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib N=476
Remisyon^a		
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı ile	%1,6 (1/64)	%11,1 (27/243)
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	%15,5 (9/58)	%26,2 (61/233)
Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme^c		
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı ile	%6,3 (4/64)	%22,6 (55/243)
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	%25,9 (15/58)	%40,3 (94/233)
OCTAVE İndüksiyon çalışması 2		
Endpoint	Plasebo N=112	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib N=429
Remisyon^a		
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı ile	%0,0 (0/60)	%11,7 (26/222)
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	%7,7 (4/52)	%21,7 (45/207)
Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme^c		
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı ile	%6,7 (4/60)	%21,6 (48/222)
Öncesinde 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 (Mayo skoru ≤ 2 bireysel skor > 1 ile) ve rektal kanama skoru 0 olarak tanımlanmıştır.

b. TNF inhibitörü naif hastalarıda içermektedir.

c. Mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme Mayo endoskopi skoru 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, vasküler paternde azalma) olarak tanımlanmıştır.

Planlanan en erken çalışma ziyareti olan 2. haftada ve sonraki her ziyarette, günde 2 kez tofasitinib 10 mg ile plasebo arasında rektal kanama ve dışkılama sıklığı ile kısmi Mayo skorunda başlangıçtan itibaren değişim açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.

İdame (OCTAVE Sustain)

İndüksiyon çalışmalarından birinde 8 haftayı tamamlayan ve klinik yanıt alınan hastalar OCTAVE Sustain çalışmasına dahil edilerek yeniden randomize edilmiştir; 593 hastadan 179'u (%30,2) OCTAVE Sustain çalışmasının başlangıcında remisyondadır.

OCTAVE Sustain'in birincil sonlanım noktası 52. haftada remisyonda olan hastaların oranıdır. 2 temel ikincil sonlanım noktası 52. haftada endoskopik görünümde iyileşme olan hastaların oranı ve OCTAVE Sustain çalışmasının başlangıcında remisyonda olan hastalar arasında hem 24. haftada hem de 52. haftada aralıksız kortikosteroidsiz remisyonda olan hastaların oranıdır.

Hem günde 2 kez tofasitinib 5 mg hem de günde 2 kez tofasitinib 10 mg tedavi gruplarındaki hastaların plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha büyük bir bölümü 52. haftada aşağıdaki sonlanım noktalarına ulaşmıştır: Tablo 17'de görüldüğü gibi remisyon, mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme, mukozanın endoskopik görünümünde normalleşme, klinik yanıtın korunması, başlangıçta remisyonda olan hastalar arasında remisyon ve başlangıçta remisyonda olan hastalar arasında hem 24. haftada hem de 52. haftada aralıksız kortikosteroidsiz remisyon.

Tablo 17: 52. haftada etkililik sonlanım noktalarını karşılayan hastaların oranı (OCTAVE sustain)

Sonlanım noktası	Merkezi endoskopi okuması			Bölgesel endoskopi okuması		
	Plasebo N=198	Günde 2 kez tofasitinib 5 mg N=198	Günde 2 kez tofasitinib 10 mg N=197	Plasebo N=198	Günde 2 kez tofasitinib 5 mg N=198	Günde 2 kez tofasitinib 10 mg N=197
Remisyon ^a	%11,1	%34,3*	%40,6*	%13,1	%39,4*	%47,7*
Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme ^b	%13,1	%37,4*	%45,7*	%15,7	%44,9*	%53,8*
Mukozanın endoskopik görünüşünün normalleşmesi ^c	%4,0	%14,6**	%16,8*	%5,6	%22,2*	%29,4*
Klinik cevabın korunması ^d	%20,2	%51,5*	%61,9*	%20,7	%51,0*	%61,4*
Başlangıçta remisyondaki	%10,2	%46,2*	%56,4*	%11,9	%50,8*	%65,5*

hastalar arasında remisyon ^{a,f}						
Başlangıçta remisyondaki hastalar arasında hem 24. hafta ve 52. haftada kortikosteroidsiz sürdürülmüş remisyon ^{e,f}	%5,1	%35,4*	%47,3*	%11,9	%47,7*	%58,2*
Başlangıçta kortikosteriod almış hastalar arasında kortikosteroidsiz remisyon ^{a,g}	%10,9	%27,7†	%27,6†	%13,9	%32,7†	%31,0†

* p<0.0001; **p<0.001; †p<0.05 tofasitinib vs plasebo. N= analiz setindeki hasta sayısı.

a. Remisyon; klinik remisyon (Mayo skoru ≤ 2 bireysel skor > 1 ile) ve rektal kanama skoru 0 olarak tanımlanmıştır.

b. Mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme Mayo endoskopi skoru 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, vasküler paternde azalma) olarak tanımlanmıştır.

c. Mukozanın endoskopik görünüşünün normalleşmesi Mayo endoskopik skoru 0 olarak tanımlanmıştır.

d. Klinik cevabın korunması; indüksiyon çalışması (OCTAVE İndüksiyon 1, OCTAVE İndüksiyon 2) başlangıç Mayo skorundan ≥ 3 puan veya ≥ %30 oranında düşüş ve buna eşlik eden rektal kanama ≥ 1 puan düşüş veya rektal kanama subskorunun 0 veya 1 olması olarak tanımlanmıştır. Hastaların, OCTAVE Sustain çalışmasının başlangıcında klinik yanıtta olmaları gerekiyordu.

e. Kortikosteroidsiz remisyonun sürdürülmesi; hem 24. hafta hem de 52. hafta kontrolleri öncesi en az 4 hafta boyunca remisyonunda olma ve kortikosteriod almamış olmak olarak tanımlanmıştır.

f. N=59 plasebo için, N=65 günde 2 kez 5 mg tofasitinib için, N=55 for günde 2 kez 10 mg tofasitinib için

g. N=101 plasebo için, N=101 günde 2 kez 5 mg tofasitinib için, N=87 f günde 2 kez 10 mg tofasitinib için

Daha önce TNF inhibitörü tedavisi başarısız olan veya olmayan hastalardan oluşan her iki alt grupta da günde 2 kez tofasitinib 5 mg veya günde 2 kez tofasitinib 10 mg ile tedavi edilen hastaların plaseboya göre daha büyük bir bölümü OCTAVE Sustain çalışmasının 52. haftasında şu sonlanım noktalarına ulaşmıştır: remisyon, mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme veya başlangıçta remisyonda olan hastalar arasında hem 24. haftada hem de 52. haftada aralıksız kortikosteroidsiz remisyon (Tablo 18). Plaseboya kıyasla tedavideki bu fark daha önce TNF inhibitörü tedavisi başarısız olmayan hasta alt grubunda günde 2 kez tofasitinib 5 mg ile günde 2 kez tofasitinib 10 mg arasında benzerdir. Önceden TNF inhibitörü tedavisi başarısız olan hastalardan oluşan alt grupta plaseboya göre gözlenen tedavi farkı, günde 2 kez tofasitinib 10 mg için günde 2 kez tofasitinib 5 mg'a göre birincil ve temel ikincil sonlanım noktalarında sayısal olarak 9,7 ila 16,7 yüzde puanı daha büyüktür.

Tablo 18: TNF inhibitör tedavi alt gruplarına göre 52. haftada primer ve önemli sekonder etkililik sonlanım noktalarını karşılayan hasta oranları (OCTAVE sustain, merkezi endoskopi değerlendirmesi)

Sonlanım noktası	Plasebo N=198	Günde 2 kez 5 mg tofasitinib N=198	Günde 2 kez 10 mg tofasitinib N=197
------------------	------------------	--	---

Remisyon ^a			
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı ile	10/89 (%11,2)	20/83 (%24,1)	34/93 %36,6)
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	12/109 (%11,0)	48/115 (%41,7)	46/104 (%44,2)
Mukozanın endoskopik görünüşünde iyileşme ^c			
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı ile	11/89 (%12,4)	25/83 %30,1)	37/93 (%39,8)
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı olmadan ^b	15/109 (%13,8)	49/115 (%42,6)	53/104 (%51,0)
Başlangıçta remisyonadaki hastalar arasında hem 24. hafta ve 52. haftada kortikosteroidsiz sürdürülmüş remisyon ^d			
Öncesinde TNF inhibitörü başarısızlığı ile	1/21 (%4,8)	4/18 (%22,2)	7/18 (%38,9)
Öncesinde 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 (Mayo skoru ≤ 2 bireysel skor > 1 ile) ve rektal kanama skoru 0 olarak tanımlanmıştır.

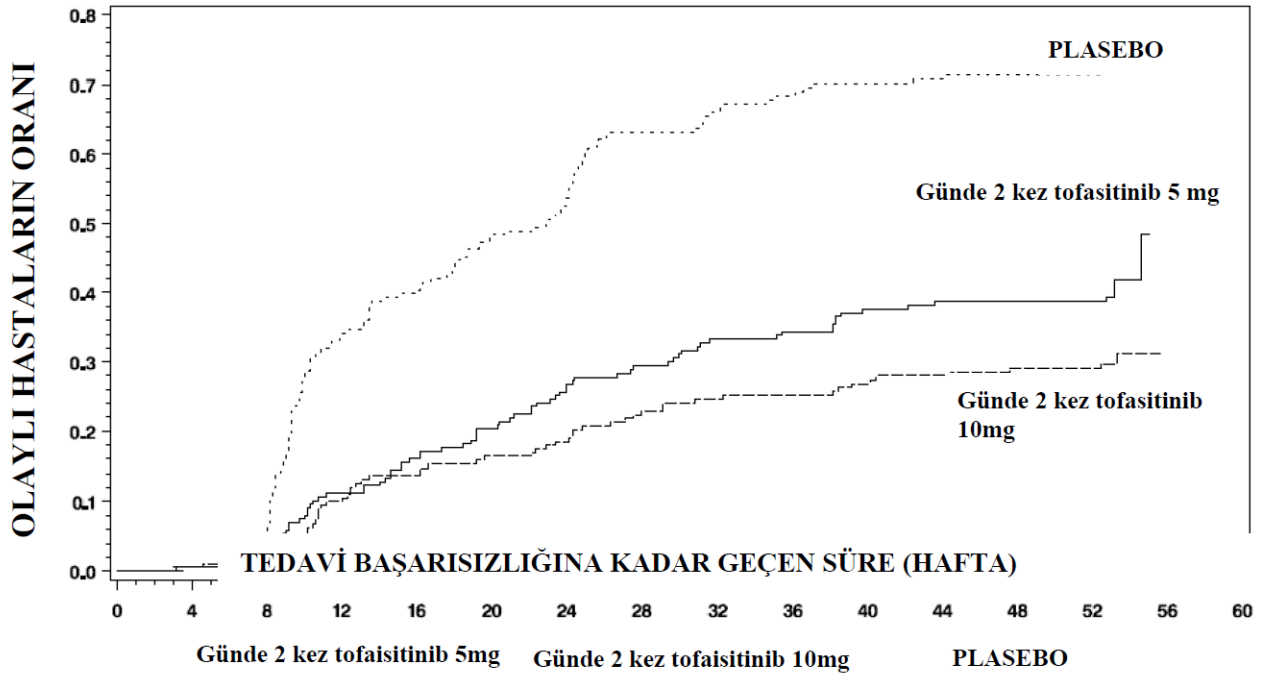
b. TNF inhibitörü naif hastalarıda içermektedir.

c. Mukozanın endoskopik görünümünde iyileşme Mayo endoskopi skoru 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, vasküler paternde azalma) olarak tanımlanmıştır.

d. Kortikosteroidsiz remisyonun sürdürülmesi; hem 24. hafta hem de 52. hafta kontrolleri öncesi en az 4 hafta boyunca remisyonunda olma ve kortikosteriod almamış olmak olarak tanımlanmıştır.

Her iki tofasitinib grubunda da tedavi başarısızlığı olan hastaların oranı, şekil 2'de görüldüğü gibi tedavi başarısızlığının değerlendirildiği ilk zaman noktası olan 8. haftadan itibaren her bir zaman noktasında plaseboya kıyasla daha düşüktür.

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



p<0.0001 günde 2 kez tofasitinib 5 mg vs plasebo

p<0.0001 günde 2 kez tofasitinib 10 mg vs plasebo

Tedavi başarısızlığı, çalışmada minimum 8 hafta sonra devam çalışması başlangıcından ≥ 3 puanlık bir Mayo skoru artışı ve buna eşlik eden, anüs kanama subskorunda ≥ 1 puanlık bir artış ve endoskopik alt puanında ≥ 1 puanlık bir artış ile birlikte ≥ 2 mutlak endoskopik alt puanına yol açan bir artış olarak tanımlanmıştır.

Sağlıkla ilgili ve yaşam kalitesi sonuçları

Günde 2 kez 10 mg tofasitinib, indüksiyon çalışmalarında (OCTAVE İndüksiyon 1, OCTAVE İndüksiyon 2) fiziksel bileşen özeti (PCS) ve zihinsel bileşen özeti (MCS) skorlarında ve SF-36'nın 8 alanının tümünde plaseboya kıyasla başlangıçtan itibaren daha fazla iyileşme göstermiştir. İdame çalışmasında (OCTAVE Sustain) günde 2 kez tofasitinib 5 mg veya günde 2 kez tofasitinib 10 mg ile PCS ve MCS skorlarında ve SF-36'nın 8 alanının tümünde 24. hafta ve 52. haftada plaseboya kıyasla daha fazla iyileşmenin korunduğu görülmüştür.

Günde 2 kez 10 mg tofasitinib, indüksiyon çalışmalarında (OCTAVE İndüksiyon 1, OCTAVE İndüksiyon 2) İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketinin (IBDQ) toplam ve 4 alanın tümünün bireysel skorlarında (bağırsak semptomları, sistemik fonksiyon, duygusal fonksiyon ve sosyal fonksiyon) 8. haftada plaseboya kıyasla başlangıçtan daha fazla iyileşme göstermiştir. İdame çalışmasında (OCTAVE Sustain), günde 2 kez tofasitinib 5 mg veya günde 2 kez tofasitinib 10 mg ile 24. hafta ve 52. haftada IBDQ'nun toplam ve 4 alanın tümünün bireysel skorlarında plaseboya kıyasla daha fazla iyileşmenin korunduğu görülmüştür.

Hem indüksiyon hem de idame çalışmalarında EuroQoL 5-Boyut (EQ-5D) ve İş Üretkenliği ve Aktivite Bozukluğu (WPAI-UC) anketinin çeşitli alanlarında da plaseboya kıyasla iyileşmeler gözlenmiştir.

Açık etiketli uzatma çalışması (OCTAVE Open)

İndüksiyon çalışmalarından birinde (OCTAVE İndüksiyon 1 veya OCTAVE İndüksiyon 2) 8 haftalık günde 2 kez 10 mg tofasitinib kullanımından sonra klinik yanıt elde edemeyen hastaların açık etiketli bir uzatma çalışmasına (OCTAVE Open) girmelerine izin verilmiştir. OCTAVE Open çalışmasında 8 hafta daha günde 2 kez 10 mg tofasitinib uygulandıktan sonra, hastaların %53'ünde (154/293) klinik yanıt ve %14'ünde (42/293) remisyon sağlanmıştır.

İndüksiyon çalışmalarından birinde (OCTAVE İndüksiyon 1 veya OCTAVE İndüksiyon 2) günde 2 kez 10 mg tofasitinib ile klinik yanıt elde eden ancak dozları günde 2 kez 5 mg tofasitinibe düşürüldükten veya OCTAVE Sustain çalışmasında tedaviye ara verildikten sonra tedavi başarısızlığı yaşayan (yani plaseboya randomize edilen) hastaların dozu OCTAVE Open çalışmasında günde 2 kez 10 mg tofasitinibe yükseltilmiştir. OCTAVE Open çalışmasında 8 hafta süresince günde 2 kez 10 mg tofasitinib uygulandıktan sonra, OCTAVE Sustain çalışmasında günde 2 kez 5 mg tofasitinib alan hastaların %35'inde (20/58) ve OCTAVE Sustain çalışmasında doz kesintisi yapılan hastaların %40'ında (40/99) remisyon sağlanmıştır. OCTAVE Open çalışmasında 12. ayda bu hastaların sırasıyla %52'si (25/48) ve %45'inde (37/83) remisyon elde edilmiştir.

Ayrıca, OCTAVE Open çalışmasının 12. ayında, OCTAVE Sustain çalışmasının sonunda günde 2 kez tofasitinib 5 mg veya günde 2 kez tofasitinib 10 mg ile remisyon elde edilen hastaların %74'ü (48/65) günde iki kez tofasitinib 5 mg alırken remisyonda kalmıştır.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve juvenil PsA

JIA için tofasitinib Faz 3 programı, tamamlanmış bir Faz 3 çalışmasından (JIA-I [A3921104] Çalışması) ve devam eden bir uzun süreli uzatma (LTE) (A3921145) çalışmasından oluşmaktadır. Bu çalışmalara aşağıdaki JIA alt grupları dahil edilmiştir: RF+ veya RF- poliartriti olan hastalar, genişletilmiş oligoartrit, (pJIA veri seti olarak anılan) aktif artriti olan ve mevcut sistemik semptomları olmayan sistemik JIA ile juvenil PsA ve entezitle ilişkili artriti (ERA) olan iki ayrı hasta alt grubu. Ancak pJIA etkililik popülasyonu yalnızca RF+ veya RF- poliartriti veya genişletilmiş oligoartriti olan alt grupları içermektedir; aktif artriti olan ve mevcut sistemik semptomları olmayan sistemik JIA hastalarının alt grubunda kesin olmayan sonuçlar görülmüştür. Juvenil PsA hastaları ayrı bir etkililik alt grubu olarak dahil edilmiştir. ERA hastaları etkililik analizine dahil edilmemiştir.

JIA-I çalışmasındaki tüm uygun hastalar 18 hafta boyunca günde 2 kez açık etiketli tofasitinib 5 mg film kaplı tablet veya günde 2 kez tofasitinib oral solüsyon formunda ağırlık bazlı eş değerini almıştır (hazırlık fazı); açık etiketli fazın sonunda en az JIA ACR30 yanıtı elde eden hastalar 26 haftalık çift kör, plasebo kontrollü fazda aktif tofasitinib 5 mg film kaplı tablet veya plaseboya randomize edilmiştir (1:1). Açık etiketli hazırlık fazının sonunda JIA ACR30 yanıtı elde edemeyen veya herhangi bir zamanda tek bir hastalık alevlenmesi epizodu yaşayan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır. Açık etiketli hazırlık fazına toplam 225 hasta dahil edilmiştir. Bunlardan 173'ü (%76,9) çift kör fazda günde 2 kez aktif tofasitinib 5

mg film kaplı tablet veya plasebo (n=85) alacak şekilde randomize edilmeye uygun bulunmuştur. Çift kör faz esnasında tofasitinib grubunda 58 (%65,9) ve plasebo grubunda 58 (%68,2) hastanın MTX almasına izin verilse de protokol gereği bu zorunlu tutulmamıştır.

Çalışmanın çift kör fazına randomize edilen ve aşağıda belirtilen etkililik analizlerine dahil edilen 133 pJIA [RF+ veya RF- poliartrit ve genişletilmiş oligoartrit] ve 15 juvenil PsA hastası vardır.

Belirtiler ve semptomlar

JIA-I çalışmasında günde 2 kez tofasitinib 5 mg film kaplı tablet ile tedavi edilen pJIA hastalarının plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha küçük bir bölümünde 44. haftada alevlenme görülmüştür. Tofasitinib 5 mg film kaplı tablet ile tedavi edilen pJIA hastalarının plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha büyük bir bölümü 44. Haftada JIA ACR30, 50 ve 70 yanıtlarına erişmiştir (Tablo 19).

Hastalık alevlenmesi ve JIA ACR30/50/70 sonuçları, RF+ poliartrit, RF- poliartrit, genişletilmiş oligoartrit ve jPsA JIA alt tiplerinde plaseboya kıyasla günde 2 kez 5 mg tofasitinib lehinedir ve genel çalışma popülasyonu için olanlar ile tutarlıdır.

Hastalık alevlenmesi ve JIA ACR30/50/70 sonuçları, 1. günde MTX ile birlikte günde iki kez tofasitinib 5 mg alan [n=101 (%76)] ve tofasitinib monoterapisi alan [n=32 (%24)] pJIA hastaları için plaseboya kıyasla günde 2 kez tofasitinib 5 mg lehine olmuştur. Buna ek olarak, hastalık alevlenmesi ve JIA ACR30/50/70 sonuçları da daha önce bDMARD kullanmış olan [n=39 (%29)] ve bDMARD tedavisi almamış [n=94 (%71)] pJIA hastaları için plaseboya kıyasla günde 2 kez 5 mg tofasitinib lehine olmuştur.

JIA-I çalışmasında açık etiketli çalışma fazının 2. haftasında pJIA'lı hastalarda JIA ACR30 yanıtı %45,03 olmuştur.

Tablo 19: Çalışma JIA-I'de (tüm p-değerleri <0,05) 44. haftada* pJIA hastalarında Primer ve sekonder etkililik sonlanım noktaları

Primer sonlanım noktaları (Tip I hata kontrollü)	Tedavi grubu	Görünme oranı	Plasebo ile fark (%) (%95 GA)
Hastalık alevlenmesinin görülmesi	Günde 2 kez tofasitinib 5 mg (N=67)	%28	-24,7 (-40,8; -8,5)
	Plasebo (N=66)	%53	
Sekonder sonlanım noktaları (Tip I hata kontrollü)	Tedavi grubu	Cevap oranı	Plasebo ile fark (%) (%95 GA)
JIA ACR30	Günde 2 kez tofasitinib 5 mg (N=67)	%72	24,7 (8,50; 40,8)
	Plasebo	%47	

	(N=66)		
JIA ACR50	Günde 2 kez tofasitinib 5 mg (N=67)	%67	20,2 (3,72; 36,7)
	Plasebo (N=66)	%47	
JIA ACR70	Günde 2 kez tofasitinib 5 mg (N=67)	%55	17,4 (0,65; 34,0)
	Plasebo (N=66)	%38	
Sekonder sonlanım noktaları (Tip I hata kontrollü)	Tedavi grubu	LS ortalaması (SEM)	Plasebo ile fark (%) (%95 GA)
CHAQ Engellilik İndeksi'nde Çift-kör başlangıçtan farklılaşma	Günde 2 kez tofasitinib 5 mg (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22;-0,01)
	Plasebo (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = Amerikan Romatoloji Derneği; CHAQ = çocukluk dönemi sağlık değerlendirme soru seti; GA = güven aralığı; LS = en küçük kareler; n = ziyaret sırasında bulgular görünen hasta sayısı; N = toplam hasta sayısı; JIA = juvenil idiopatik artritis; SEM = ortalamasının standart hatası

* 26 haftalık çift kör faz randomizasyon gününden sonra 18. haftadan başlayıp 44. hafta boyunca devam eder.

The Tip-I hata kontrollü sonlanım noktaları şu sıra ile test edildi: Hastalık alevlenmesi, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ Engellilik İndeksi.

Çift kör fazda, JIA ACR yanıtının her bir bileşeni JIA-I çalışmasında plasebo alanlara kıyasla günde 2 kez 5 mg ile tedavi edilen pJIA hastalarında 24. hafta ve 44. haftada açık etiketli başlangıç düzeyine (1. Gün) göre daha fazla iyileşme göstermiştir.

Fiziksel işlev ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

JIA-I çalışmasındaki fiziksel işlev değişiklikleri CHAQ Engellilik İndeksi ile ölçülmüştür. PJIA hastalarında CHAQ-Engellilik İndeksinde çift kör başlangıca göre ortalama değişim günde 2 kez tofasitinib 5 mg film kaplı tablet için 44. haftada plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür (Tablo 19). CHAQ Engellilik İndeksi sonuçlarında çift kör başlangıca göre ortalama değişim, RF+ poliartrit, RF- poliartrit, genişletilmiş oligoartrit ve jPsA JIA alt tiplerinde plaseboya kıyasla günde 2 kez 5 mg tofasitinib lehinedir ve genel çalışma popülasyonu için olanlar ile tutarlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Tofasitinib için klirens mekanizmaları yaklaşık %70 hepatik metabolizma ve ana ilacın %30'unun böbrek yoluyla atılması şeklindedir. Tofasitinib, esas olarak CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir; CYP2C19'un minör bir katkısı vardır. İnsanlar üzerinde yapılan bir radyoaktif işaretleme çalışmasında, dolaşımdaki toplam radyoaktivitenin %65'inden fazlası değişmemiş etkin maddeye, geri kalan %35'i, her biri %8'den az radyoaktiviteye karşılık gelen 8 metabolite atfedilmiştir. Tüm metabolitler hayvan türlerinde gözlenmiştir ve JAK1/3 inhibisyonu için tofasitinibden 10 kat daha düşük bir güce sahip oldukları tahmin edilmektedir. İnsan örneklerinde stereo dönüşüm kanıtları tespit edilmemiştir. Tofasitinibin farmakolojik aktivitesi ana moleküle atfedilmiştir. In vitro ortamda tofasitinib MDR1 için bir substrat olmasına karşın meme kanseri direnç proteini (BCRP), OATP1B1/1B3 veya OCT1/2 için bir substrat inhibitör değildir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Hastalardaki farmakokinetik

CYP enzimlerinin enzimatik aktivitesi RA hastalarında kronik inflamasyon dolayısıyla azalmaktadır. RA hastalarında, tofasitinibin oral klirensi zamanla değişmemektedir ki bu da tofasitinib ile tedavinin CYP enzim aktivitesini normalleştirmediğine 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 veya orta ila şiddetli ÜK'li hastalarda FK 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 etkileşimi

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

Pediyatrik popülasyon

Jüvenil idiyopatik artritli pediyatrik hastalarda farmakokinetik

Günde 2 kez tofasitinib 5 mg film kaplı tabletlerden elde edilen sonuçlara dayalı popülasyon FK analizi; tofasitinib klerensinin ve JIA hastalarında vücut ağırlığının azalmasıyla birlikte dağılım hacminin her ikisinin de azaldığını göstermiştir. Mevcut veriler; yaşa, ırka, cinsiyete, hasta tipine veya başlangıçtaki hastalık şiddetine bağlı olarak tofasitinib maruziyetinde (EAA) klinik olarak anlamlı farklılıklar olmadığını göstermiştir, Konular arası değişkenlik (% katsayısı değişkenliği) (EAA) yaklaşık %24 olarak tahmin edilmiştir.

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 immünosüpresyondan kaynaklanan ikincil etkiler görülmüştür. Lenfoma 8 yetişkin maymunun 3'ünde klinik tofasitinib maruziyet seviyesinin 6 veya 3 katında (insanlarda günde 2 kez 5 mg veya 10 mg dozunda bağlı olmayan EAA) görülmüştür ve günde 2 kez 5 mg veya 10 mg dozlarında klinik maruziyet seviyesinin 5 veya 2,5 katında 14 genç maymunun hiçbirinde görülmemiştir. Lenfomalar için Hiç Advers Etki Gözlenmeyen Seviyede (NOAEL) maymunlarda maruziyet günde 2 kez 5 mg veya 10 mg yaklaşık olarak klinik maruziyet seviyesinin 1 veya 0,5 katına eşittir. İnsanlara uygulanan dozların oldukça üzerinde olan dozlar ile ortaya çıkan diğer bulgular arasında karaciğer ve gastrointestinal sistemler üzerindeki etkiler yer almıştır.

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

Tofasitinibin karsinojenik potansiyeli 6 aylık rasH2 transjenik fare ve 2 yıl süreli sıçan karsinojenite çalışmalarında değerlendirilmiştir. Tofasitinib günde 2 kez 5 mg veya 10 mg dozlarda maruziyet seviyesinin 38 katı veya 19 katı kadar olan seviyelerde sıçanlarda karsinojenik değildir. Sıçanlarda benign testiküler interstisyel (Leydig) hücre tümörleri gözlenmiştir; sıçanlardaki benign Leydig hücre tümörleri insanlarda Leydig hücre tümörleri riski ile bağlantılı değildir. Hibernomalar (kahverengi yağ dokusunun malignitesi) günde iki kez 5 mg veya 10 mg dozlarda maruziyet seviyesinin 83 katı veya klinik maruziyet seviyesinin 41 katı seviyelerinde dişi sıçanlarda gözlenmiştir. Dişi sıçanlarda günde 2 kez 5 mg veya günde 2 kez 10 mg dozlarda klinik maruziyet seviyesinin 187 veya 94 katı seviyelerinde 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. Jüvenil sıçanlar ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda onaylanmış insan dozundaki maruziyetlerde erkek ya da dişilerde kemik gelişiminde tofasitinib ile ilişkili bir etki yoktur.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Film Kaplama: Opadry beyaz (YS-1-7027) aşağıdakileri içermektedir:

Hipromelloz

Titanyum dioksit

Triasetin

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde Alu/Alu-Alu blister ambalajda 56 adet film kaplı tablet, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PHARMAPLACE İLAÇ TİCARET ANONİM ŞİRKETİ
Çerkezköy-Tekirdağ

8. RUHSAT NUMARASI

2024/160

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 27.05.2024

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ