

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XELJANZ® XR 11 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı madde(ler):

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

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı film kaplı tablet.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Romatoid artrit

Tavsiye edilen doz, günde bir kez uygulanan 11 mg uzatılmış salımlı tablettir.

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

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

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

Günde 1 kere XELJANZ XR 11 mg uzatılmış salımlı tablet ile günde 2 kere XELJANZ 5 mg film kaplı tabletin farmakokinetik olarak eşdeğer (EAA ve C_{maks}) olduğu gösterilmiştir.

Doz ayarlaması

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

Doza ara verilmesi veya kesilmesi

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

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

Mutlak lenfosit sayısı (ALC) <750 hücre/ mm³'ün altında olan hastalarda tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir.

Tablo1: Düşük Mutlak Lenfosit Sayısı

Düşük Mutlak Lenfosit Değeri (ALC) (bkz. bölüm 4.4)	
Lab Değeri (hücre/mm³)	Tavsiye
ALC ≥750	Doz korunur.
ALC 500-750	Bu aralıktaki kalıcı düşüşler için (rutin testlerde bu aralıktaki 2 ardışık değer) ALC 750 hücre/mm ³ 'den büyük olana kadar XELJANZ XR 11 mg tedavisine ara verilir. ALC 750 hücre/mm ³ 'den büyük olduğunda tedaviye klinik olarak uygun şekilde devam edilmelidir.
<500	Laboratuvar değerleri 7 gün içinde tekrarlanan testlerle doğrulandıysa XELJANZ XR tedavisi kesilir.

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

Tablo2: Düşük Mutlak Nötrofil Sayısı

Düşük Mutlak Nötrofil Sayısı (ANC) (bkz. bölüm 4.4)	
Lab Değeri (hücre/mm^3)	Tavsiye
ANC >1.000	Doz korunur.
ANC 500-1.000	Bu aralıktaki kalıcı düşüşler için (rutin testlerde bu aralıkta 2 ardışık değer), ANC >1.000 hücre/ mm^3 olana kadar XELJANZ XR 11 mg tedavisine ara verilir. ANC >1.000 hücre/ mm^3 olduğunda, tedaviye klinik olarak uygun şekilde devam edilir.
ANC <500	Laboratuvar değerleri 7 gün içinde tekrarlanan testlerle doğrulandıysa XELJANZ XR tedavisi kesilir.

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

Tablo3: Düşük Hemoglobin değeri

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

Uygulama şekli:

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği ile için doz ayarlaması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Böbrek Yetmezliği	Kreatinin Klirensi	Farklı tablet büyüklüklerinde böbrek yetmezliğinde için doz ayarlaması
Hafif	50-80 mL/dak	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Orta	30-49 mL/dak	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Şiddetli (hemodiyalize giren hastaları da kapsamaktadır)	<30 mL/dak	Normal renal fonksiyon durumunda önerilen dozun 11 mg uzatılmış salımlı tablet olduğu durumda doz günde bir kez 5 mg film kaplı tablet'e düşürülmelidir (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar hemodiyaliz sonrasında bile azaltılmış dozda kalmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği ile için doz ayarlaması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Karaciğer yetmezliği	Sınıflandırma	Farklı tablet büyüklüklerinde karaciğer yetmezliğinde için doz ayarlaması
Hafif	Child Pugh A	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Orta	Child Pugh B	Normal renal fonksiyon durumunda önerilen dozun 11 mg uzatılmış salımlı tablet olduğu durumda doz günde bir kez 5 mg film kaplı tablet'e düşürülmelidir (bkz. bölüm 5.2).
Şiddetli	Child Pugh C	XELJANZ XR şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

İlaç etkileşimi

Tofasitinib dozu sitokrom P4503A4'ün potent inhibitörü (örn. ketokonazol) kullanan hastalarda düşürülmelidir. Orta derecede CYP3A4 inhibisyonu ve aynı zamanda potent CYP2C19

inhibisyonu yapan (örn. flukonazol) bir veya daha fazla ilacı beraber kullanan hastalarda tofasitinib dozu düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Tofasitinib dozu günde tek doz 11 mg uzatılmış salımlı tablet kullanan hastalarda günde tek doz 5 mg film kaplı tablete düşürülmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer tedaviler ile kombinasyon

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

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

Venöz tromboembolizm (VTE)

Tofasitinib kullanan hastalarda pulmoner emboli (PE) ve derin damar trombozunun (DVT) da dahil olduğu ve bazılarının ölümle sonuçlandığı ciddi VTE olayları görülmüştür. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında tofasitinib ile yapılan klinik çalışmalarda VTE riskinde doza bağlı artış gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

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

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

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

Ciddi enfeksiyonlar

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

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

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

- Tekrarlayıcı enfeksiyonları olan hastalar,
- Ciddi ya da fırsatçı enfeksiyon geçmişi olan hastalar,
- Endemik mikoz bulunan yerlerde yaşamış ya da buralara seyahat etmiş olan hastalar,
- Enfeksiyona yatkınlığa neden olabilecek alta yatan koşulları bulunan hastalar,
- 65 yaş üstündeki 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, immünesi 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 bir tedavi alternatifi yok ise düşünülmelidir (bkz. bölüm 5.1).

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

Tüberküloz

Tofasitinib tedavisinden önce hastalar risk ve yarar açısından değerlendirilmelidir:

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

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

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

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

enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalar da dahil olmak üzere hastalar TB belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Viral reaktivasyon

Tofasitinib klinik çalışmalarında herpes virüs reaktivasyonu (örneğin herpes zoster) dahil olmak üzere viral reaktivasyon olguları gözlenmiştir. Tofasitinib ile tedavi edilen aşağıdaki hasta gruplarında herpes zoster görülme insidansında artış görülmüştür:

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

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.

Malignite ve lenfoproliferatif hastalık

Tedavisi başarıyla sonuçlanmış melanom dışı cilt kanseri (NMSC) dışında bilinen malignite hikayesi veya mevcut malignitesi olan hastalarda tofasitinib tedavisine başlamadan önce veya malignite geliştiren hastalarda tofasitinib tedavisine devam etme kararı vermeden önce risk yarar değerlendirilmesi yapılmalıdır. Tofasitinib'in maligniteye karşı hastanın savunma sistemini etkileme ihtimali vardır.

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda lenfoma olguları gözlenmiştir. RA hastalarında, özellikle de yüksek hastalık aktivitesine sahip olanlarda genel popülasyona kıyasla lenfoma gelişim riski daha yüksek (birkaç kata kadar) olarak gözlemlenmiştir. Tofasitinibin lenfoma gelişimine olan etkisi bilinmemektedir.

Akciğer kanseri, meme kanseri, melanoma, prostat kanseri ve pankreas kanserinin de içinde olduğu diğer maligniteler klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası araştırmalarda görülmüştür.

Tofasitinibin malignite gelişimine ve seyrine olan etkisi bilinmemektedir.

Melanom dışı cilt kanseri

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda NMSC rapor edilmiştir. Cilt kanseri için artmış risk taşıyan hastalar için periyodik cilt muayenesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8 tablo 4).

Interstisyel akciğer hastalığı

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

Gastrointestinal perforasyon

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

Kardiyovasküler risk

RA hastaları kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk altındadır. Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi) normal standart bakım kapsamında yönetilmelidir.

Karaciğer enzimleri

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

Hipersensitivite

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

Laboratuvar parametreleri

Lenfositler

Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış lenfopeni insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Lenfosit sayısının 750 hücre/mm³'ün altına inmesi, ciddi enfeksiyon insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Lenfosit değerinin 750 hücre/mm³'den daha düşük olduğu doğrulanan hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması veya devam edilmesi önerilmemektedir. Lenfosit seviyesi başlangıçta ve ardından her 3 ayda bir izlenmelidir. Lenfosit sayısı baz alınarak önerilen düzenlemeler için bölüm 4.2'ye bakınız.

Nötrofiller

Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış nötropeni (<2.000 hücre/mm³) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. ANC değerinin 1.000 hücre/mm³'den daha düşük olan hastalarda tofasitinib tedavisine başlanması önerilmemektedir. Tedavi başlangıcında, 4-8 hafta sonra ve ardından her 3 ayda bir nötrofil sayıları izlenmelidir. ANC baz alınarak önerilen düzenlemeler için bölüm 4.2'ye bakınız.

Hemogloblin

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

Lipid değerlerinin izlenmesi

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

Aşılamalar

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

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

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

Deforme olmayan uzatılmış salım formülasyonu ile karşılaşılan gastrointestinal engeller Hali hazırda ciddi gastrointestinal daralma (patolojik yada iatrojenik) problemi olan hastalarda XELJANZ XR 11 mg uzatılmış salımlı tablet uygularken dikkatli olunmalıdır.

Bozulmayan bir uzatılmış salım formülasyonu kullanan diğer ilaçların yutulması ile bağlantılı olarak bilinen darlıklara sahip hastalarda obstrüktif semptomlar nadir olarak bildirilmiştir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün, her tablette sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların tofasitinibin farmakokinetiğini (PK) etkileme potansiyelleri

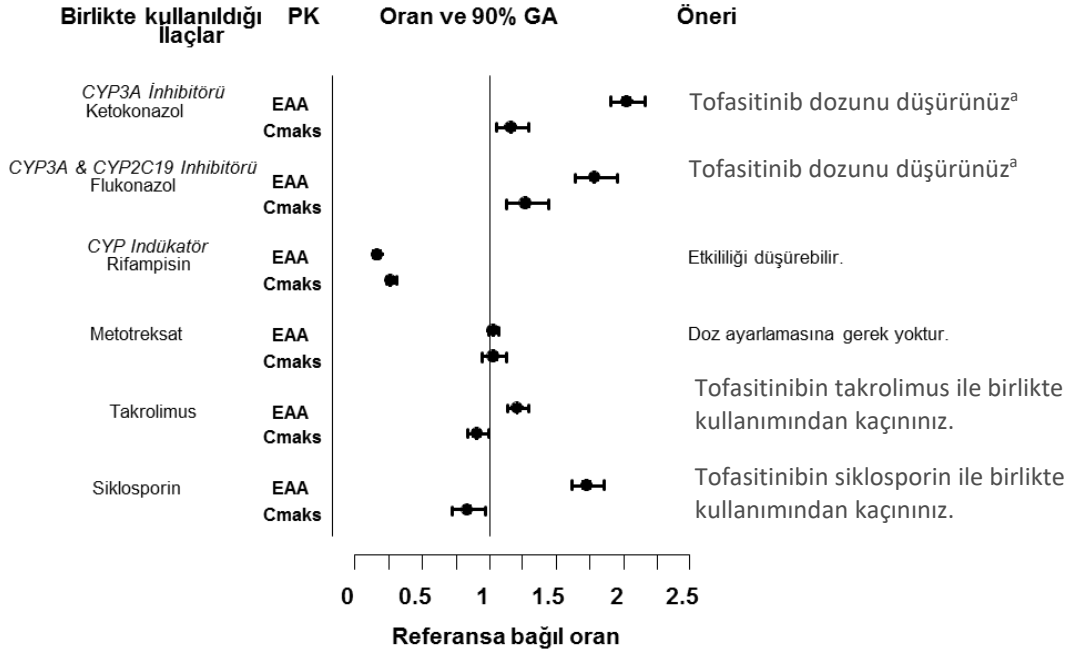
Tofasitinib, CYP3A4 ile metabolize edildiğinden, CYP3A4'ü inhibe eden ya da indükleyen ilaçlar ile etkileşimi olabilir. Tofasitinib maruziyeti, potent CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol) ya da orta derecede CYP3A4 ve potent CYP2C19 (örn. flukonazol) inhibisyonuna sebep olan bir veya birkaç ilacın beraber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

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

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

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

Şekil 1. Diğer İlaçların Tofasitinib Farmakokinetiği (Pk) Üzerine Etkisi



Not: Referans gruba tofasitinib tek başına uygulanmıştır.

^a Tofasitinib dozu günde 1 kere 11 mg uzatılmış salımlı tablet alan hastalarda günde 5 mg film kaplı tablet'e 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 olmadığı gösterilmiştir.

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:

Klinik etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Tofasitinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tofasitinibin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar, ciddi enfeksiyonlar olmuştur (bkz. bölüm 4.4). Tofasitinib kullanımı ile en yaygın bildirilen ciddi enfeksiyonlar pnömoni, selülit, herpes zoster, idrar yolu enfeksiyonları, divertikülit, apandisitir. Fırsatçı enfeksiyonlar arasından TB, ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, kriptokok, histoplazmoz, özofageal kandidiyaz, multidermatomal herpes zoster, sitomegalovirüs, BK virüsü enfeksiyonları ve listeriyoz tofasitinib kullanımı ile bildirilmiştir. Bazı hastalar, lokalize yerine yayılmış enfeksiyon bulguları ile başvurmuştur. Klinik çalışmalarda bildirilmeyen diğer ciddi enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir (örn. koksidiyoidomikoz).

Kontrollü klinik çalışmalarda ilk 3 ay boyunca en yaygın olarak rapor edilen advers reaksiyonlar, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, diyare, mide bulantısı ve hipertansiyon 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. Tedavinin bırakılması ile sonuçlanan en yaygın enfeksiyonlar, herpes zoster ve pnömonidir.

RA 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 ciddiyet sırasına göre yer almaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

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

- Yaygın olmayan : Melanom dışı cilt kanseri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

- Yaygın : Anemi
- Yaygın olmayan : Nötropeni, lenfopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

- Yaygın olmayan : Dehidratasyon, hiperlipidemi, dislipidemi

Psikiyatrik hastalıklar

- Yaygın olmayan : Insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

- Yaygın : Baş ağrısı
- Yaygın olmayan : Parestezi

Vasküler hastalıklar

- Yaygın : Hipertansiyon
- Yaygın olmayan : Venöz tromboemboli**

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

- Yaygın : Öksürük
- Yaygın olmayan : Sinüs konjesyonu, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü

Yaygın olmayan : Pruritus, eritem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji

Yaygın olmayan : Tendinit, eklem şişliği, muskuloskeletal ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Periferik ödem, pireksi, yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın : Kan kreatin fosfokinaz düzeyi artışı

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

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan : Ligamentte burkulma, kas gerilmesi

* Spontan raporlanan veri

** Venöz tromboemboli PE ve DVT'yi içerir.

Seçilmiş yan etkilerin açıklanması

Venöz tromboemboli

Romatoid artrit

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

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

Genel enfeksiyonlar

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

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

Tüm ilaç kullanan popülasyonun (toplam 4.867 hasta) uzun dönem güvenlilik verisinde, tofasitinib ile genel enfeksiyon oranı, 100 hasta-yılı başına 46,1 olay olmuştur (5 mg ve 10 mg BID için sırasıyla 43,8 ve 47,2). Monoterapi alan hastalar için (toplam 1.750), oran 100 hasta-yılı başına 5 mg ve 10 mg BID için sırasıyla 48,9 ve 41,9 olaydır. DMARD'lar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar için (toplam 3.117), enfeksiyon oranları 100 hasta-yılı başına 5 mg ve 10 mg BID için sırasıyla 41,0 ve 50,3 olay olarak gerçekleşmiştir.

Ciddi enfeksiyonlar

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

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

Tüm ilaç kullanan popülasyonun uzun dönem güvenlilik verisinde, genel ciddi enfeksiyon oranları 5 ve 10 mg BID tofasitinib tedavisi alan gruplar için 100 hasta yılı başına sırasıyla 2,4 ve 3,0 hasta olmuştur. En yaygın görülen ciddi enfeksiyonlar arasında, pnömoni, herpes zoster, idrar yolu enfeksiyonu, selülit, gastroenterit ve divertikülit yer almıştır. Fırsatçı enfeksiyonlar da bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Viral reaktivasyon

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

Laboratuvar testleri

Lenfositler

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

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

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

Nötrofiller

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

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

Karaciğer enzimi testleri

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

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

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

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

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

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

Lipidler

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

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

Tofasitinib tedavisinin bırakılmasını takiben lipid seviyeleri başlangıç düzeyine dönmüştür.

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

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: LO4AA29

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve İmmünomodülatör ajanlar, Selektif İmmünoşüpresanlar

Etki mekanizması:

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

Aşı çalışmaları

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tofasitinibin 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'de çalışma dizaynına ve popülasyonun özelliklerine dair bilgiler bulunmaktadır.

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

Çalışmalar	Çalışma I (ORAL Solo)	Çalışma II (ORAL Sync)	Çalışma III (ORAL Standard)	Çalışma IV (ORAL Scan)	Çalışma V (ORAL Step)	Çalışma VI (ORAL Start)	Çalışma VII (ORAL Strategy)
Popülasyon	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naif ^{ad}	MTX-IR
Kontrol	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	MTX	MTX, ADA

Önceki tedavi	Yok ^b	csDMARD'lar	MTX	MTX	MTX	Yok ^b	3 Paralel kolu: • Tofasitinib monoterapi • Tofasitinib +MTX • ADA+MTX
Önemli özellikler	Monoterapi	Çeşitli csDMARD'lar	Aktif kontrol (ADA)	X-Ray	TNFi-IR	Monoterapi, Aktif komperatör (MTX), X-Ray	MTX'li ve MTX'siz tofasitinibin MTX'li ADA ile karşılaştırılması
Tedavi alan hasta sayısı)	610	792	717	797	399	956	1.146
Toplam çalışma süresi	6 ay	1 yıl	1 yıl	2 yıl	6 ay	2 yıl	1 yıl
Koprimer etkililik sonlanım noktası ^c	3. ay: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)<2,6	6. ay: ACR20 DAS28-4(ESR)<2,6 3. ay: HAQ-DI	6. ay: ACR20 DAS28-4(ESR)<2,6 3. ay: HAQ-DI	6. ay: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR)<2,6 3. ay: HAQ-DI	3. ay: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)<2,6	6. ay: mTSS ACR70	6. ay: ACR50
Günde 2 kez 5 veya 10 mg Tofasitinib için zorunlu plasebo kurtarma zamanı	3. ay	6. ay (3. ay'da tofasitinibe kıyasla şiş ve hassas eklem sayısında <%20 gelişme görünen plasebo denekleri)			3. ay	NA	NA

a. ≤ 3 haftalık dozlar (MTX-naif).

b. Antimalariyalere izin verilmiştir.

c. Koprimer sonlanım noktaları: mTSS'de başlangıç noktasından ortalama değişim; ACR20 veya ACR70 cevabını başaran hasta oranı; HAQ-DI'de başlangıç noktasından ortalama değişim; DAS28-4(ESR) <2,6 (remisyon) cevabını başaran hasta oranı. mTSS= modifiye total sharp skoru, ACR20(70)=Amerikan Romatoloji Cemiyeti Romatoloji iyileşme ≥ 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 nekroz faktörü inhibitörü, NA=bulunmamaktadır, ADA=adalimumab, MTX=metotreksat

Klinik yanıt:

ACR yanıtı

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

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

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

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

ORAL Solo: DMARD Yetersiz Yanıt Verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo N=122	Günde İki kez 5 mg tofasitinib Monoterapi N=241	Günde İki kez 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 İki kez 5 mg tofasitinib + DMARD(s) N=312	Günde İki 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 N=105	Günde İki kez tofasitinib + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX N=199
			5 mg N=198	10 mg N=197	
ACR20	3. ay	26	59***	57***	56***
	6. ay	28	51***	51***	46**
	12. ay	NA	48	49	48

ACR50	3. ay	7	33***	27***	24***
	6. ay	12	36***	34***	27**
	12. ay	NA	36	36	33
ACR70	3. ay	2	12**	15***	9*
	6. ay	2	19***	21***	9*
	12. ay	NA	22	23	17

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

ORAL Step: TNF İnhibitor Yetersiz Yanıt Verenler				
Sonlanım noktası	Zaman	Plasebo + MTX N=132	Günde İki kez 5 mg tofositinib + MTX N=133	Günde İki kez 10 mg Tofositinib + MTX N=134
ACR20	3. ay	24	41*	48***
	6. ay	NA	51	54
ACR50	3. ay	8	26***	28***
	6. ay	NA	37	30
ACR70	3. ay	2	14***	10*
	6. ay	NA	16	16

ORAL Start: MTX-naif				
Sonlanım noktası	Zaman	MTX N=184	Günde İki Kez 5 mg Tofositinib Monoterapi N=370	Günde İki Kez 10 mg Tofositinib Monoterapi N=394
ACR20	3. ay	52	69***	77***
	6. ay	51	71***	75***
	12. ay	51	67**	71***
	24. ay	42	63***	64***
	3. ay	20	40***	49***
	6. ay	27	46***	56***

ACR50	12. ay	33	49**	55***
	24. ay	28	48***	49***
ACR70	3. ay	5	20***	26***
	6. ay	12	25***	37***
	12. ay	15	28**	38***
	24. ay	15	34***	37***

ORAL Strategy: MTX Yetersiz Yanıt Verenler

Sonlanım noktası	Zaman	Günde İki Kez 5 mg Tofasitinib N=384	Günde İki Kez 5 mg Tofasitinib + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	3. ay	62,5	70,48†	69,17
	6. ay	62,84	73,14†	70,98
	12. ay	61,72	70,21†	67,62
ACR50	3. ay	31,51	40,96†	37,31
	6. ay	38,28	46,01†	43,78
	12. ay	39,31	47,61†	45,85
ACR70	3. ay	13,54	19,41†	14,51
	6. ay	18,23	25†	20,73
	12. ay	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

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

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

QOW=her bir sonraki hafta

N=analiz edilen denek sayısı

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

NA=bulunmamaktadır.

MTX=metotreksat

DAS28-4(ESR) yanıtı

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

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

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

	Zaman Noktası	N	%
ORAL Step: TNF İnhibitörüne Yetersiz Yanıt Verenler			
Günde 2 Kez 5 mg Tofasitinib + MTX	3. ay	133	6
Günde 2 Kez 10 mg Tofasitinib + MTX	3. ay	134	8*
Plasebo + MTX	3. ay	132	2
ORAL Sync : DMARD'a Yetersiz Yanıt Verenler			
Günde 2 Kez 5 mg Tofasitinib	6. ay	312	8*
Günde 2 Kez 10 mg Tofasitinib	6. ay	315	11***
Plasebo	6. ay	158	3

ORAL Standard : MTX'e Yetersiz Yanıt Verenler			
Günde 2 Kez 5 mg Tofasitinib + MTX	6. ay	198	6*
Günde 2 Kez 10 mg Tofasitinib + MTX	6. ay	197	11***
40 mg Adalimumab SC QOW + MTX	6. ay	199	6*
Plasebo + MTX	6. ay	105	1

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

Radyografik yanıt

ORAL Scan ve ORAL Start çalışmalarında, yapısal eklem hasarının ilerlemesinin inhibisyonu radyolojik olarak değerlendirilmiş ve mTSS ve bileşenleri, erozyon skoru ve eklem boşluğu daralması (JSN) skorunda 6. ve 12. aylarda başlangıçtan itibaren ortalama değişiklik olarak ifade edilmiştir.

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

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

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

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

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

	ORAL Scan: MTX'e Yetersiz Yanıt Verenler				
	Plasebo + MTX N=139 Ortalama (SD)^a	Günde İki Kez 5 mg Tofasitinib + MTX N=277 Ortalama (SD)^a	Günde İki Kez 5 mg Tofasitinib + Plasebodan Ortalama Fark^b (GA)	Günde İki Kez 10 mg Tofasitinib + MTX N=290 Ortalama (SD)^a	Günde İki Kez 10 mg Tofasitinib + Plasebodan Ortalama Fark^b (GA)
mTSS ^c					
Başlangıç	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
6. Ay	0,5 (2)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7, 0)	0,1 (2)	-0,4 (-0,8, 0)
12. Ay	1 (3,9)	0,3 (3)	-0,6 (-1,3, 0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5, -0,2)

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

^a SD = Standart Sapma

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

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

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

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlıkla ilgili sonlanımlar

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 İki Kez 5 mg Tofasitinib + MTX	Günde İki Kez 10 mg Tofasitinib + MTX	40 mg Adalimumab QOW + MTX
ORAL Standard: MTX'e Yetersiz Yanıt Verenler			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,5***
ORAL Step: TNF İnhibitörüne Yetersiz Yanıt			
N=118	N=117	N=125	Geçersiz
-0,18	-0,43***	-0,46***	Geçersiz
Plasebo + DMARD(s)	Günde İki Kez 5 mg Tofasitinib + DMARD(s)	Günde İki Kez 10 mg Tofasitinib + DMARD(s)	
ORAL Sync: DMARD'a Yetersiz Yanıt Verenler			
N=147	N=292	N=292	Geçersiz
-0,21	-0,46***	-0,56***	Geçersiz

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

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

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

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

Klinik yanıtların devamlılığı

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

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

Uzun dönem kontrollü güvenlilik çalışmaları

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

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

Venöz tromboembolizm (VTE)

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

Mortalite

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

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

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

Ciddi enfeksiyonlar

Ölümcül olmayan ciddi enfeksiyonlar için her 100 hasta-yılında insidans oranları (%95 GA) günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib ve TNF inhibitörleri için sırasıyla 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) ve 2,79 (2,28-3,39)'dir. Çalışma A3921133'te ciddi (ölümcül ve ölümcül olmayan) enfeksiyon riski, daha genç hastalara kıyasla 65 yaşın üzerindeki hastalarda daha da artmıştır.

Pediyatrik popülasyon

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

meme kanseri direnç proteini (BCRP), OATP1B1/1B3 veya OCT1/2 için bir substrat inhibitör değildir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Hastalardaki farmakokinetik

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

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

Böbrek yetmezliği

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

Karaciğer yetmezliği

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

İlaç etkileşimi

Tofasitinib CYP'ler için (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ve CYP3A4) bir inhibitör veya indükleyici UGT'ler için (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ve UGT2B7) bir inhibitör değildir. Tofasitinib klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda MDR1, OATP1B1/1B3, OCT1/2, OAT1/3 veya MRP için bir inhibitör değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalarda, bağışıklık ve hematopoitik sistemlerde tofasitinibin farmakolojik özellikleri (JAK inhibisyonu) ile ilişkilendirilen etkiler gözlenmiştir. Klinik ile ilişkilendirilebilecek dozlarda, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve lenfoma gibi immüno-supresyondan kaynaklanan ikincil etkiler görülmüştür. Lenfoma 8 yetişkin maymunun 3'ünde klinik tofasitinib maruziyet seviyesinin 6 katında (insanlarda günde iki kez 5 mg dozunda bağlı olmayan EAA) görülmüştür ve klinik maruziyet seviyesinin 5 katında 14 genç maymunun hiçbirinde görülmemiştir. Lenfomalar için Hiç Advers Etki Gözlenmeyen Seviyede (NOAEL) maymunlarda maruziyet yaklaşık olarak klinik maruziyet seviyesine eşittir. İnsanlara uygulanan dozların oldukça üzerinde olan dozlar ile ortaya çıkan diğer bulgular arasında karaciğer ve gastrointestinal sistemler üzerindeki etkiler yer almıştır.

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol (E420)

Hidroksietil selüloz

Kopovidon

Magnezyum stearat

Selüloz asetat

Hidroksipropil selüloz

Film Kaplama: Opadry Pembe 03K140024 aşağıdakileri içermektedir:

HPMC 2910 /Hipromelloz

Titanyum dioksit

Triasetin

Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet içeren folyo / folyo blisterleri.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.

Muallim Naci Cad. No:55

34347 Ortaköy/İSTANBUL

Tel.: 0 212 310 70 00

Faks: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2021 / 436

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ