KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

CİDDİ ENFEKSİYONLAR
Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda, hastaneye yatışa veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonların gelişmesi açısından risk artmıştır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Bu enfeksiyonların geliştiği hastaların çoğu, eş zamanlı olarak metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünosupresanlar kullanmaktaydı.
Eğer ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar tofasitinibe ara veriniz.
Bildirilen enfeksiyonlar aşağıdakileri içerir:

- Pulmoner veya ekstrapulmoner hastalık ile ortaya çıkabilen aktif tüberküloz. Hastalar, tofasitinib kullanmadan önce ve tedavi sırasında latent tüberküloz açısından test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, tofasitinib kullanımından önce başlatılmalıdır.
- Kriptokokoz ve pnömositoz dahil olmak üzere invazif fungal enfeksiyonlar. İnvazif fungal enfeksiyonu olan hastalar, lokalize hastalıktan ziyade yaygın hastalıkla başvurabilir.
- Herpes zoster dahil olmak üzere viral, bakteriyel 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 güvenlilik çalışmasında, ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere JAK inhibitörü ile tüm nedenlere bağlı daha yüksek mortalite oranı gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Romatoid artrit (RA) veya Psöriatik artrit (PsA) tedavisi için günde iki kez 10 mg tofasitinib (veya günde bir kez 22 mg tofasitinib) dozu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

MALİGNİTELER
Tofasitinib ve diğer JAK inhibitörleri 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.
Tofasitinib ile tedavi edilen RA hastalarında, TNF blokörü ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda lenfoma ve akciğer kanseri gözlenmiştir. Halihazırda sigara içen veya geçmişte içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4).
Tofasitinib ve eşlik eden immünosupresif ilaçlarla tedavi edilen böbrek nakli hastalarında, Epstein Barr Virüsü ile ilişkili nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk artmış oranda gözlenmiştir (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. Halihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır. Miyokardiyal enfarktüs veya inme geçirmiş olan hastalarda tofasitinibe ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

TROMBOZ
Enflamatuvar koşulları tedavi etmek için kullanılan JAK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve arteriyel trombozun da dahil 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 tofasitinibten kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda tofasitinibe ara verilmeli ve derhal değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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
XLİTEN 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her film kaplı tablet, 5 mg tofasitinibe eşdeğer 8,078 mg tofasitinib sitrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz (sığır kaynaklı)	61,307 mg
Kroskarmelloz sodyum	6 mg
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	1,68 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Beyaz yuvarlak film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

XLİTEN, 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)
XLİTEN, 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 olma durumunda endikedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 17WF6RC82ZWE6Z-mXRC83SHV2E3kDZ1A1, Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Ülseratif kolit (ÜK)
XLİTEN, 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 immünsüpresiflerle birlikte kullanılması uygun değildir.

Poliartiküler Juvenil idiopatik artrit (pJİA)
XLİTEN, metotreksata yanıtsız, 40 kg ve üzeri aktif poliartiküler juvenil idiopatik artriti (pJİA) 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)
XLİTEN, erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yanıtsız 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).
- XLİTEN, yemeklerle birlikte veya tek başına alınmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

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

Romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1AX Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Tablo 1: RA, PsA[1] ve AS[2] hastalarında XLİTEN için doz önerileri

	XLİTEN 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] XLİTEN, psoriatik artritte biyolojik olmayan hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) ile kombinasyon halinde kullanılır. Tofasitinib'in PsA'da monoterapi olarak etkililiği çalışılmamıştır.
[2] AS'de doz kesimi: Mevcut verilere göre AS'de tofasitinible klinik iyileşme 16 hafta içinde görülmektedir. Bu süre içinde klinik iyileşme olmayan hastalarda tedaviye devam edilip edilmeyeceği ciddi olarak tekrar değerlendirilmelidir.

- XLİTEN'in şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.

Ülseratif kolitte doz önerisi
Aşağıdaki tablo 2 XLİTEN'in 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 2: ÜK hastalarında XLİTEN için doz önerileri

	XLİTEN film kaplı tablet
Yetişkin hastalar	**Başlangıç tedavisi:** En az 8 hafta süreyle günde 2 kez 10 mg (2x2)'dır. 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 yanıtı azalmış ve alternatif tedavi seçeneklerine (tümör nekroz faktörleri (TNF) gibi) cevap alınamayan; VTE, MAKO ve malignite riskinde artış olmayan hastalarda günde 2 kez 10 mg (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.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56Bnx XRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

• 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 500-1000 hücre/mm^3 olan hastalar	Günde 2 kez 10 mg (2x2) alınıyorsa günde 2 kez 5 mg'a düşürülmelidir. ANC>1.000 hücre/mm^3 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/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.

* XLİTEN'in şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.

Poliartiküler Juvenil idiopatik artritte doz önerisi
Aşağıdaki tablo 3 XLİTEN'in 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 XLİTEN için doz önerileri

	XLİTEN 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ANC değeri 500-1000 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.
Hemoglobin <8,0 g/dL veya 2 g/dL'den fazla düşüş	Hemoglobin değerleri normalleşene kadar uygulamaya ara verilir.

* XLİTEN'in şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.

Uygulama şekli:
XLİTEN, oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Yutma güçlüğü çeken hastalar için XLİTEN 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) XLİTEN'in dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi-tablo 1,2,3).

Hafif yetmezlik
Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Şiddetli yetmezlik
Tofasitinib şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında çalışılmamıştır. Bu nedenle XLİTEN'in 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 konsantasyonu bazı yan etkilerin görülme riskini arttırabilir. Bu nedenle orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda XLİTEN'in dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi-tablo 1,2,3).

Hafif yetmezlik
Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hepatit B veya C serolojisi
Hepatit B virüs veya hepatit C virüs serolojik tanısı pozitif olan hastalarda tofasitinibin güvenliliği veya etkililiği çalışılmamıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Tofasitinibin aktif pJIA tedavisi için güvenliliği ve etkililiği, 2 ila 17 yaşındaki hastalarda belirlenmiştir. Tofasitinibin bu yaş grubundaki aktif pJIA'lı pediyatrik hastaların tedavisi için kullanımı, tofasitinibin yetişkin RA hastalarında yürütülen yeterli ve iyi kontrollü çalışmalarından elde edilen kanıtlarla ve tofasitinibin 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. Tofasitinibin 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).

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

Geriyatrik 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 içerisinden, 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 maligniteye risk faktörlerine sahip olan hastalar,
- Yukarıda listelenlerin dışında VTE risk faktörlerine sahip olan hastalar

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

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

ÜK tedavisinde tofasitinib, 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 immunsüpresan tedavilerle beraber kullanılması denenmemiştir ve artmış immunsüpresyon ve artmış enfeksiyon riski nedeniyle önerilmemektedir.

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

Tofasitinibin fosfodiesteraz 4 inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanımı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

Venöz tromboembolizm (VTE)
Tofasitinib alan hastalarda, bazıları ölümcül olan pulmoner emboli (PE) ve derin damar trombozu (DVT) dahil olmak üzere ciddi VTE olayları gözlenmiştir. En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli hastalarda yapılan randomize bir ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile VTE için doza bağlı bir risk artışı gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Bu çalışmadaki bir post hoc keşif analizinde, bilinen VTE risk faktörleri olan hastalarda, 12 aylık tedavide D-dimer düzeyi ≥2× ULN olan tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda, D-dimer düzeyi <2× ULN olanlara kıyasla daha sık müteakip VTE vakaları gözlenmiştir; bu durum TNF inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda belirgin değildir. Yorumlama, düşük sayıda VTE olayı ve kısıtlı D-dimer testi kullanılabilirliği ile sınırlıdır (yalnızca başlangıçta, 12. ayda ve çalışmanın sonunda değerlendirilmiştir). Çalışma sırasında VTE geçirmeyen hastalarda, ortalama D-dimer düzeyleri 12. ayda tüm tedavi kollarında başlangıca göre önemli ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte, 12. ayda ≥2× ULN D-dimer düzeyleri, sonraki VTE olayları olmayan hastaların yaklaşık %30'unda gözlenmiştir ve bu da bu çalışmada D-Dimer testinin sınırlı özgüllüğüne işaret etmektedir.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İdame tedavisi için günde iki kez 10 mg Tofasitinib, bilinen VTE, MAKO ve malignite risk faktörlerine sahip ÜK hastalarında, uygun bir alternatif tedavi mevcut olmadığı sürece önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri olan hastalarda (ayrıca bkz. bölüm 4.4 "Majör advers kardiyovasküler olaylar (miyokardiyal enfarktüs dahil)" ve "Maligniteler ve lenfoproliferatif hastalık") tofasitinib sadece uygun tedavi alternatifleri mevcut değilse kullanılmalıdır.

MAKO veya malignite risk faktörleri dışında VTE risk faktörleri olan hastalarda tofasitinib dikkatle kullanılmalıdır. MACE veya malignite risk faktörleri dışındaki VTE risk faktörleri arasında önceki VTE, majör cerrahi geçiren hastalar, immobilizasyon, kombine hormonal kontraseptif veya hormon replasman tedavisi kullanımı, kalıtsal koagülasyon bozukluğu yer almaktadır. VTE riskindeki değişiklikleri değerlendirmek için hastalar tofasitinib tedavisi sırasında periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

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

VTE belirti ve semptomları olan hastalar derhal değerlendirilmeli ve doz veya endikasyondan bağımsız olarak VTE şüphesi olan hastalarda tofasitinib kesilmelidir.

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). 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.

- Tekrarlayıcı enfeksiyonları olan 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: YZW56RG852W562DXXRG835HPF353K0Z1AX Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

Test sonucu pozitif çıkan latent TB hastaları, tofasitinib uygulanmadan önce standart antimikobakteriyel tedavi ile tedavi edilmelidir.

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

Viral reaktivasyon

Tofasitinib alan hastalarda herpes virüs reaktivasyonu (örneğin herpes zoster) dahil olmak üzere viral reaktivasyon gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

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

- Japon ve Koreli hastalar,
- ALC 1.000 hücre/mm^3'den az olan hastalarda (bkz. bölüm 4.2),
- Daha önceden 2 veya daha fazla biyolojik DMARD alan uzun süreli RA hastalarında,
- Günde 2 kere 10 mg kullanan hastalarda.

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Major advers kardiyovasküler olaylar (miyokardiyal enfarktüs dahil)
Tofasitinib kullanan hastalarda major advers kardiyovasküler olaylar (MAKO) gözlenmiştir.

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip 50 yaş ve üzeri RA'lı hastalarda yapılan randomize ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile miyokard enfarktüsü insidansında artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). 65 yaş ve üzeri hastalarda, halen veya geçmişte uzun süre sigara içmiş olan hastalarda ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü veya diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda, tofasitinib sadece uygun tedavi alternatifleri mevcut değilse kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Malignite ve lenfoproliferatif hastalık
Tofasitinib kişinin malignitelere karşı savunma mekanizmasını etkileyebilir.

En az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip 50 yaş ve üzeri RA hastalarında yapılan randomize ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasında, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile özellikle NMSC, akciğer kanseri ve lenfoma olmak üzere malignite insidansında artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda NMSC akciğer kanserleri ve lenfoma diğer klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda da gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda meme kanseri, melanom, prostat kanseri ve pankreas kanseri dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere diğer maligniteler gözlenmiştir.

65 yaş ve üzeri hastalarda, halen veya geçmişte uzun süre sigara içen hastalarda ve diğer malignite risk faktörlerine sahip hastalarda (örn. mevcut malignite veya başarılı bir şekilde tedavi edilmiş melanom dışı cilt kanseri dışında malignite öyküsü) tofasitinib sadece uygun tedavi alternatifleri mevcut değilse kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1). Tüm hastalara, özellikle de cilt kanseri açısından yüksek risk altında olanlara periyodik cilt muayenesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8'deki Tablo 8).

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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Gastrointestinal perforasyon
Klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon olayları bildirilmiştir, ancak JAK inhibisyonunun bu olaylardaki rolü bilinmemektedir. Tofasitinib, gastrointestinal perforasyon için artmış risk altında olabilecek hastalarda (örn. divertikülit öyküsü olan hastalar, birlikte kortikosteroid ve/veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalar) dikkatle kullanılmalıdır. Yeni başlayan abdominal belirti ve semptomlarla başvuran hastalar, gastrointestinal perforasyonun erken teşhisi için derhal değerlendirilmelidir.

Kırıklar
Tofasitinib alan hastalarda kırık gelişimi gözlenmiştir.

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

Karaciğer enzimleri
Tofasitinib ile tedavi bazı hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 karaciğer enzim testleri). Yüksek alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri olan hastalarda tofasitinib tedavisi özellikle MTX gibi potansiyel hepatotoksik ilaçlarla birlikte başlatılması düşünülüyorsa 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
Pazarlama sonrası deneyimde, tofasitinib uygulaması ile ilişkili aşırı duyarlılık vakaları bildirilmiştir. Alerjik reaksiyonlar arasında anjiyoödem ve ürtiker yer almaktadır; ciddi reaksiyonlar meydana gelmiştir. Herhangi bir ciddi alerjik veya anafilaktik reaksiyon meydana gelirse, tofasitinib derhal kesilmelidir.

Laboratuvar parametreleri

Lenfositler
Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında lenfopeni insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. 750 hücre/mm^3'ün altındaki lenfosit sayıları ciddi enfeksiyon insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. Lenfosit sayısı 750 hücre/mm^3'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.

Nötrofiller
Tofasitinib tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış nötropeni (<2.000 hücre/mm^3) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. ANC'si 1.000 hücre/mm^3'ün altında olan yetişkin hastalarda ve ANC'si 1.200 hücre/mm^3'ün altında olan pediyatrik 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.

Hemoglobin
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 pediyatrik hastalarda tofasitinib tedavisine başlanmamalıdır. 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: XXXXXXXXXXXXXXXX Belge Doğrulama Adresi: www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Lipid düzeylerinin takibi
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, özellikle pJİA hastalarının, mevcut bağışıklama kılavuzlarına uygun olarak bağışıklamaları güncellenmelidir. Canlı aşıların, tofasitinib ile birlikte eş zamanlı olarak uygulanmaması önerilmektedir. Tofasitinib tedavisinden önce canlı aşı uygulama kararı verilirken, hastada var olan immünosüpresyon 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.

Yardımcı maddeler
Bu tıbbi ürün, her tablette 61,307 mg laktoz (sığır kaynaklı) ve 1,68 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

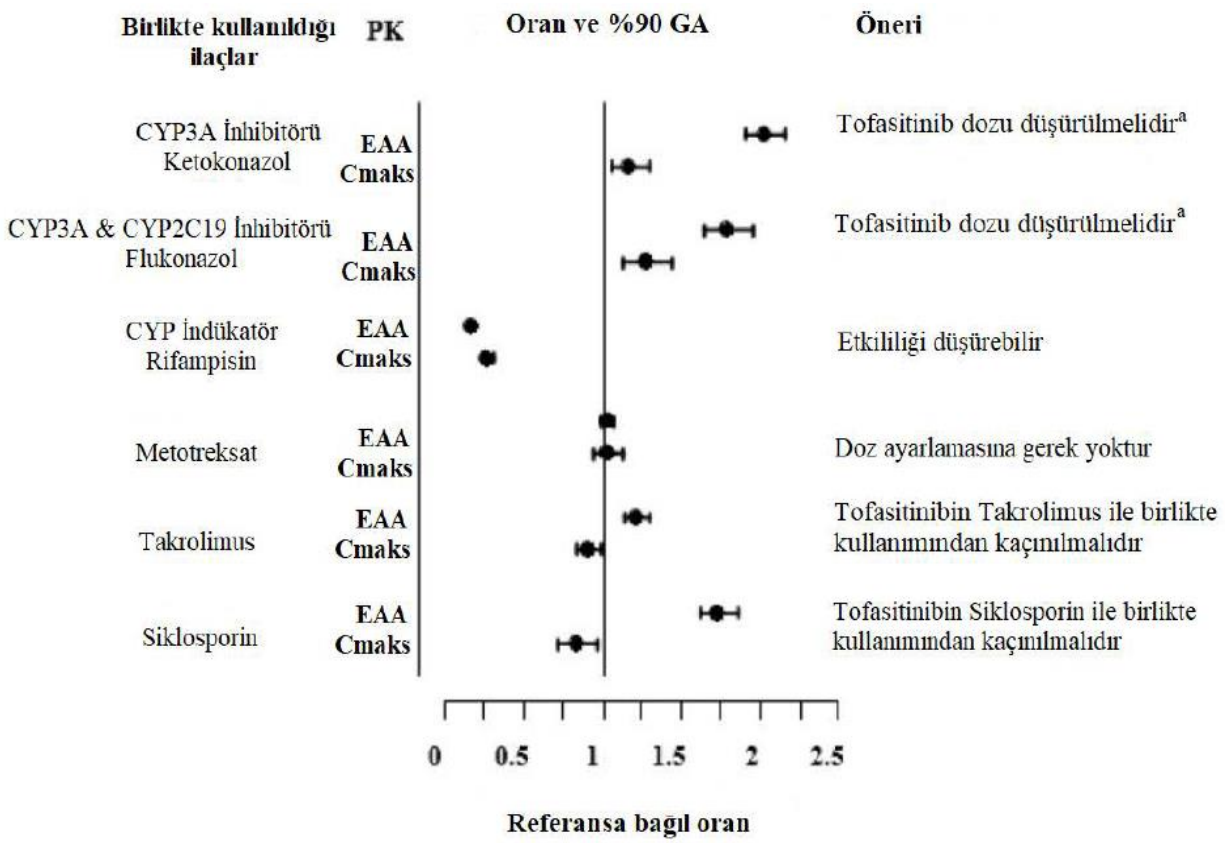
Diğer ilaçların tofasitinibin farmakokinetiğini (PK) etkileme potansiyelleri
Tofasitinib, CYP3A4 ile metabolize edildiğinden, CYP3A4'ü inhibe eden ya da indükleyen ilaçlar ile etkileşimi olabilir. Tofasitinib maruziyeti, potent CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol) ya da orta derecede CYP3A4 ve potent CYP2C19 (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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 bir kez 15-25 mg MTX), tofasitinib farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır (bkz. şekil 1).

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



Not: Referans gruba tofasitinib tek başına uygulanmıştır.
[a] Günde 2 kez 10 mg kullanan hastalarda tofasitinib dozu günde 2 kez 5 mg'a düşürülmelidir. Günde 2 kez 5 mg kullanan hastalarda tofasitinib dozu günde 1 kez 5 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

<u>Tofasitinibin diğer ilaçların PK'larını etkileme potansiyeli</u>
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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

Bir hayvan üreme çalışmasında, günde iki kez 5 mg önerilen dozun 13 katı ve günde iki kez 10 mg önerilen maksimum dozun 6.3 katı EAA katlarında tofasitinib, advers embriyo-fetal bulgular göstermiştir [bkz. Gebelik Dönemi]. Bununla birlikte, bu hayvan bulgularının önerilen klinik doz ile tedavi edilen üreme potansiyeli olan dişilerle nasıl ilişkili olduğu konusunda belirsizlik vardır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için gebelik planlaması ve önlenmesini göz önünde bulundurunuz.

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
Tofasitinib ile ilgili olarak, 11 hastanın kaydedildiği bir gebelik maruziyet kayıt defterinden, farmakovijilans ve yayınlanmış literatürden elde edilen mevcut veriler, ilaçla ilişkili majör doğum defektleri, düşük veya diğer advers maternal veya fetal sonuçlar riski hakkında bir sonuca varmak için yetersizdir. Hamilelik sırasında romatoid artrit ve ülseratif kolit ile ilişkili anne ve fetüsü 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 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 taşımaktaydır. Genel ABD popülasyonunda klinik olarak tanınmış olan gebeliklerde majör doğum defektleri ve düşükler için risk düzeyi sırasıyla %2-4 ve %15-20 düzeyindedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 toksisiste 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Laktasyon dönemi

Risk özeti
Yayınlanan verilere göre, tofasitinib insan sütünde bulunmaktadır. Tofasitinibin anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkilerine ilişkin veriler, bildirilmiş herhangi bir yan etkisi olmayan az sayıda vaka ile sınırlıdır. Süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin veri bulunmamaktadır. Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda görülen ciddi enfeksiyon riskinde artış gibi ciddi advers reaksiyonlar göz önüne alındığında, hastalara tedavi sırasında ve son tofasitinib dozundan en az 18 saat sonra emzirmenin önerilmediğini bildiriniz.

Veriler
Emziren sıçanlara tofasitinib verilmesini takiben, zaman içinde sütteki tofasitinib konsantrasyonları serumdakilere paralel olmuş ve ölçülen tüm zaman noktalarında maternal seruma kıyasla sütte yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur.

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsan doğurganlığı üzerindeki potansiyel etkiye ilişkin resmi çalışmalar yapılmamıştır. Tofasitinib, sıçanlarda dişi fertilitesini bozmuş ancak erkek fertilitesini etkilememiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Tofasitinibin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Romatoid artrit
En yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar, ciddi enfeksiyonlar olmuştur (bkz. bölüm 4.4). Tüm maruziyet popülasyonunda uzun dönem güvenlilik verilerine göre tofasitinib kullanımı ile en yaygın bildirilen ciddi enfeksiyonlar pnömoni (%1,7), herpes zoster (%0,6), idrar yolu enfeksiyonları (%0,4), selülit (%0,4), divertikülit (%0,3) ve apandisittir (%0,2). Fırsatçı enfeksiyonlar arasından 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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Ankilozan spondilit
Genel olarak, tofasitinib ile tedavi edilen aktif AS hastalarında gözlenen güvenlik profili, tofasitinib ile tedavi edilen RA hastalarında gözlenen güvenlik profili ile tutarlıdır.

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 güvenlilik profili, RA endikasyonunda tofasitinibin güvenlilik profili ile tutarlıdır.

RA, PsA, AS 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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 :	Pnömoni, influenza, herpes zoster, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit, bronşit, nazofarenjit, farenjit
Yaygın olmayan :	Tüberküloz, divertikülit, piyelonefrit, selülit, herpes simpleks, viral gastroenterit, viral enfeksiyon
Seyrek :	Sepsis, ürosepsis, dissemine tüberküloz, bakteriyemi, *Pnömosistis jiroveci* pnömonisi, pnömokokal pnömoni, bakteriyel pnömoni, sitomegalovirüs enfeksiyonu, bakteriyel artrit
Çok seyrek :	Merkezi sinir sistemi tüberkülozu, kriptokokal menenjit, nekrotizan fasit, ensefalit, stafilokokal bakteremi, *Mikobakteriyum avium* 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 : İlaca aşırı duyarlılık*, anjiyoödem*, ürtiker*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan : Dislipidemi, hiperlipidemi, dehidratasyon

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan : İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın : Baş ağrısı
Yaygın olmayan : Parestezi

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan : Miyokardiyal enfarktüs

Vasküler hastalıklar
Yaygın : Hipertansiyon
Yaygın olmayan : Venöz tromboemboli**

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın : Öksürük
Yaygın olmayan : Dispne, sinüs konjesyonu

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

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın : Döküntü, 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 insidansta VTE gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1). 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)'dır. TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında PE risk oranı (HR), günde iki kez 5 mg tofasitinib ve günde iki kez 10 mg tofasitinib için sırasıyla 2,93 (0,79;10,83) ve 8,26 (2,49;27,43)'dur (bkz. bölüm 5.1). Tofasitinib ile tedavi edilen ve PE görülen hastaların çoğunluğunda (%97) VTE risk faktörü bulunmaktadır.

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

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 2 kez 5 mg (toplam 616 hasta) ve günde 2 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 2 kez 5 mg (toplam 973 hasta) ve günde 2 kez 10 mg (toplam 969 hasta) tofasitinib artı DMARD gruplarındaki ilk 3 aydaki enfeksiyon oranları, sırasıyla %21,3 (207 hasta) ve %21,8 (211 hasta) iken plasebo artı DMARD grubunda (toplam 559 hasta) bu oran %18,4 (103 hasta) olmuştur.

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

Uzun süreli tüm güvenlilik maruziyet popülasyonunda (toplam 4.867 hasta) tofasitinib ile genel enfeksiyon oranı, 100 hasta yılı başına 46,1 olay olmuştur (günde iki kez 5 mg ve 10 mg için sırasıyla 43,8 ve 47,2 hasta). Monoterapi alan hastalar için (toplam 1.750) oran 100 hasta yılı başına günde 2 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 2 kez 5 mg ve 10 mg için sırasıyla 41,0 ve 50,3 olay olarak gerçekleşmiştir.

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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 nazofarenjittir.

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.

İlaca maruz kalan tüm popülasyonlardaki uzun dönem güvenlilik 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 güvenlilik 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.

Ankilozan spondilit
Birleşik Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarında, 48 haftaya kadar günde iki kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen 316 hasta arasında bir ciddi enfeksiyon (aseptik menenjit) görülmüş ve bu da 100 hasta-yılında 0,43 hasta oranı ile sonuçlanmıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 (bkz. Bölüm 5.1) 608'i 65 yaş ve üzerinde, bu hastaların da 85'i 75 ve üzeri yaştadır. Tofasitinib ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda gözlenen ciddi enfeksiyon sıklığı, 65 yaş altı hastalarda görülenden daha yüksek olmuştur (sırasıyla 100 hasta yılı başına 4,8 olaya karşı 100 hasta yılı başına 2,4 olay).

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

Tedavinin başlangıcından 12 ay sonra her bir formülasyonun uygunluğundan elde edilen ham insidans oranları (%95 GA) (örneğin yaş ve cinsiyete göre ayarlanmamış) günde 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/mm^3'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 güvenlilik 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.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax , Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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/mm^3 seviyesinin altına düşmüş ve %1,9 hastada ise ALC değeri 500-750 hücre/mm^3 arasında çıkmıştır.

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

ALC değerinin 750 hücre/mm^3'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/mm^3 seviyesinin altına düşmüştür. Herhangi bir tedavi grubunda ANC değeri 500 hücre/mm^3 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, AS, ÜK) hastaların trombosit düzeyleri ≥100.000 hücre/mm^3 olmalıdır. Bu nedenle, tofasitinib ile tedaviye başlamadan önce trombosit düzeyleri <100.000 hücre/mm^3 olan hastalar için herhangi bir bilgi mevcut değildir.

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

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

RA Faz 3 monoterapi çalışmasında (0-24 ay) (VI no.lu çalışma, bkz. bölüm 5.1), MTX, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve 10 mg alan hastaların sırasıyla %7,1, %3,0 ve %3,0'ünde >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada, MTX, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

2 kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %3,3, %1,6 ve %1,5'inde >3xULN AST artışı gözlenmiştir.

Eş zamanlı DMARD alan hastaların dahil edildiği RA Faz 3 çalışmalarının kontrollü bölümünde (0-3 ay) (Çalışma II-V, bkz. bölüm 5.1) plasebo, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %0,9, %1,24 ve %1,14'ünde >3xULN 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 >3x 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 >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg gruplarının her ikisinde de <%1,0 oranında >3xULN AST artışı gözlenmiştir.

Eş zamanlı DMARD alan hastaların dahil edildiği uzun dönem RA uzatma çalışmalarında, tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg alan hastaların sırasıyla %1,8 ve %1,6'sında >3xULN ALT artışı gözlenmiştir. Tofasitinib günde 2 kez 5 mg ve günde 2 kez 10 mg gruplarının ikisinde de <%1,0 oranında >3xULN 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 güvenlilik çalışmasında, ≥3xULN 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. ≥3xULN 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 2 kez 10 mg kolunda %20 ve 24. ayda tofasitinib günde 2 kez 5 mg kolunda %16 ve tofasitinib günde 2 kez 10 mg kolunda %19 artmıştır.
- Ortalama HDL kolesterol değeri 12.ayda tofasitinib günde 2 kez 5 mg kolunda %17 ve tofasitinib günde 2 kez 10 mg kolunda %18 ve 24. ayda tofasitinib günde 2 kez 5 mg kolunda %19 ve tofasitinib günde 2 kez 10 mg kolunda %20 artmıştır.

Tofasitinib tedavisinin bırakılmasını takiben lipid seviyeleri başlangıç düzeyine dönmüştür.

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3R0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Uzun dönem RA güvenlilik 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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 güvenlilik 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).

<u>Pediyatrik popülasyon</u>

<u>Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve jüvenil PsA</u>
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 kullanıldığındaki güvenlilik profiline ilişkin yeterli veri yoktur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 güvenlilik 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 subperiostal apse ile), pilonidal kist, apandisit, escherichia piyelonefrit, uzuv apsesi ve ULT.

Entegre güvenlilik 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/mm^3 sahip olmaları gerekmiştir.

Bu nedenle tofasitinib tedavisine başlamadan önce trombosit sayısı <100.000 hücre/mm^3 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 (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
Tofasitinib 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Immünosupresanlar, Janus-ilişkili kinaz (JAK) inhibitörleri
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 enfeksiyonlar veya herpes zoster ve lenfosit alt tiplerinin sayısı arasında ilişki olduğuna dair bir kanıt yoktur (mutlak lenfosit sayımı takibi için bkz. bölüm 4.2).

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

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

Aşı çalışmaları
Günde iki kez 10 mg tofasitinib veya plasebo ile tedavi başlatılan RA hastaları üzerinde gerçekleştirilen kontrollü bir klinik çalışmada, influenza aşısına yanıt verenlerin sayısı her iki grupta benzerdir: Tofasitinib (%57) ve plasebo (%62). Pnömokokal 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 aşıla ile yapılan ayrı bir aşı çalışmasında da yine benzer sonuçlar alınmıştır.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RC83ZWK56ZmxXRG83SHY3S3kQZ1Ax Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

RA hastalarında, günde iki kez 5 mg tofasitinib veya plasebo ile 12 haftalık tedavi başlatılmadan 2 ila 3 hafta öncesinde canlı atenüe bir herpes virüs aşısı ile immünize edilmiş daha önce MTX kullanan hastalar üzerinde kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 6. haftada hem tofasitinib ve hem de plasebo ile tedavi edilen hastalarda VZV'ye hümoral 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 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, hümoral ve hücresel 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 kez 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	6 ay	1 yıl	1 yıl	2 yıl	6 ay	2 yıl	1 yıl

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 tofasinitibe kıyasla şiş ve hassas eklem sayısında <%20 gelişme görünen plasebo denekleri)			3. ay	NA	NA

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

Klinik yanıt:

ACR yanıtı

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

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHYSS3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 2 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ORAL Scan: MTX yetersiz yanıt verenler				
Sonlanım noktası	**Zaman**	**Plasebo + MTX N=156**	**Günde 2 kez 5 mg tofasitinib+ MTX N=316**	**Günde 2 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 2 kez 5 mg tofasitinib + MTX N=133**	**Günde 2 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***

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ORAL Strategy: MTX yetersiz yanıt verenler				
Sonlanım noktası	**Zaman**	**Günde 2 kez 5 mg tofasitinib N=384**	**Günde 2 kez 5 mg tofasitinib + MTX N=376**	**Adalimumab + MTX N=386**
ACR20	3. ay	62,5	70,48ǂ	69,17
	6. ay	62,84	73,14ǂ	70,98
	12. ay	61,72	70,21ǂ	67,62
ACR50	3. ay	31,51	40,96ǂ	37,31
	6. ay	38,28	46,01ǂ	43,78
	12. ay	39,31	47,61ǂ	45,85
ACR70	3. ay	13,54	19,41ǂ	14,51
	6. ay	18,23	25ǂ	20,73
	12. ay	21,09	28,99ǂ	25,91

* p<0,05
** p<0,001
*** p<0,0001 plasebo oranı (ORAL Start için MTX'e oranı)
ǂ 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 çalışmalardaki 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 düzelme görülen gönüllülerin sayısı (%)

	Zaman Noktası	**N**	**%**
ORAL Step: TNF inhibitörüne yetersiz yanıt verenler			
Günde 2 kez 5 mg tofasitinib + MTX	3. ay	133	6
Günde 2 kez 10 mg tofasitinib + MTX	3. ay	134	8*
Plasebo + MTX	3. ay	132	2
ORAL Sync : DMARD'a yetersiz yanıt verenler			
Günde 2 kez 5 mg tofasitinib	6. ay	312	8*
Günde 2 kez 10 mg tofasitinib	6. ay	315	11*
Plasebo	6. ay	158	3
ORAL Standard : MTX'e yetersiz yanıt verenler			
Günde 2 kez 5 mg tofasitinib + MTX	6. ay	198	6*
Günde 2 kez 10 mg tofasitinib + MTX	6. ay	197	11*
40 mg adalimumab SC QOW + MTX	6. ay	199	6*
Plasebo + MTX	6. ay	105	1

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW36RG83ZW5QZmXXRG895H1X3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 mg 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 2 kez 5 mg tofasitinib N=344 ortalama (SD)[a]**	**Günde 2 kez 5 mg tofasitinibin MTX'ten ortalama fark[d] (GA)**	**Günde 2 kez 10 mg tofasitinib N=368 ortalama (SD)[a]**	**Günde 2 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
12. Ay	1,3 (3,7)	0,4 (3)	-0,9 (-1,4, -0,4)	0 (1,5)	-1,3 (-1,8, -0

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

[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 değişikliktir.
[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 mg 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 mg 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 2 kez 5 mg tofasitinib + MTX**	**Günde 2 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 2 kez 5 mg tofasitinib + DMARD(s)**	**Günde 2 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 mg 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 mg 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: JZWE6HG83ZWEHZ-xKBG82SUV3S3KQZ1Ax , Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 mg 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 güvenlilik çalışmasındaki verilerden ayrıca 8 seneye kadar olan tamamlanmış açık etiketli, uzun dönem takip çalışmasından da elde edilmiştir.

Uzun dönem kontrollü güvenlilik verileri

ORAL gözetim çalışması (A3921133), en az bir kardiyovasküler risk faktörü (KV risk faktörleri: mevcut sigara kullanımı, hipertansiyon tanısı, diabetes mellitus, prematür koroner kalp hastalığı öyküsü, revaskülarizasyon prosedürü öyküsü dahil olmak üzere koroner arter hastalığı öyküsü, koroner arter bypass greftleme, miyokardiyal enfarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyak arrest, kararsız angina, akut koroner sendrom ve nodüller, Sjögren sendromu, kronik hastalık anemisi, pulmoner belirtiler gibi RA ile ilişkilendirilen ekstra artiküler hastalığın varlığı) görülen, 50 yaşında veya daha büyük romatoid artrit hastalarıyla yapılan geniş (N=4362), randomize, aktif kontrollü, ruhsat onayı sonrası güvenlilik surveyans çalışmasıdır. Tofasitinib hastaların büyük çoğunluğu (%90'dan fazla) hali hazırda sigara içmekte veya geçmişte 10 yıldan fazla süre sigara içmişlerdir (ortalama sigara içme yılı sırasıyla 35-39 yıldır). Hastaların çalışma başlangıcında stabil dozda metotreksat kullanmaları gerekmektedir, çalışma süresince doz ayarlamasına izin verilmiştir.

Hastalar, açık etiketli olmak üzere günde iki kez 10 mg tofasitinib, günde iki kez 5 mg tofasitinib veya bir TNF inhibitörü (TNF inhibitörü, haftada bir kez 50 mg etanersept veya iki haftada bir 40 mg adalimumab) almak üzere 1:1:1 oranla randomize edilmiştir. Eş primer sonlanım noktaları, MDCK hariç malignite ve geçirilmiş major kardiyovasküler advers olaylardır (MAKO). 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 2 kez 5 mg tofasitinib tedavisine başlanmıştır. Günde iki kez 10 mg tofasitinib tedavi kolundaki hastalar için, doz değişiminden önce ve sonra toplanan veriler başlangıçta randomize edilen tedavi gruplarında analiz edilmiştir.

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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax , Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 inhibitörüne 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 iki kez 10 mg tofasitinib tedavi grubu, bir çalışma değişikliği sonucu günde iki kez 10 mg tofasitinibten günde iki kez 5 mg tofasitinibe geçen hastalardaki verileri içerir.
[b] Kombine günde iki kez 5 mg tofasitinib ve günde iki 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 psoriazis olması gerekiyordu. Her iki çalışma için de birincil sonlanım noktaları ACR20 yanıt oranı idi ve 3. ayda HAQ-DI skorunda başlangıca göre değişim olmuştur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

PsA-II (OPAL BEYOND) çalışması etkisizlik ya da intolerans nedeniyle bir TNF inhibitörünü bırakan 394 hastayı değerlendirmiştir. Hastaların %36'sı daha önce birden fazla biyolojik DMARD'a yetersiz yanıt vermiştir. Tüm hastaların eş zamanlı olarak 1 csDMARD kullanması gerekmiştir. Hastaların %71,6'sı eş zamanlı MTX kullanırken %15,7'si eş zamanlı sülfasalazin 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 çalışmalarında klinik yanıt elde edilen PsA hastalarının oranı (%) ve başlangıca göre ortalama değişiklik

	Geleneksel sentetik DMARD'a yetersiz yanıt verenler[a] (TNFi-Naif)			**TNFi'ye yetersiz yanıt verenler[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND[c]**	
Tedavi grubu	**Plasebo**	**Günde 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 6. ay 12. ay	 %33 NA NA	 %50[d,*] %59 %68	 %52[*] %64 %60	 %24 NA -	 %50[d,***] %60 -
ACR50 3. ay 6. ay 12. ay	 %10 NA NA	 %28[e,**] %38 %45	 %33[***] %42 %41	 %15 NA -	 %30[e,*] %38 -

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RA3ZW56ZmxXRG83SV38S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ACR70 3. ay 6. ay 12. ay	%5 NA NA	%17[e,*] %18 %23	%19[*] %30 %29	%10 NA -	%17 %21 -
ΔLEI[f] 3. ay 6. ay 12. ay	-0,4 NA NA	-0,8 -1,3 -1,7	-1,1[*] -1,3 -1,6	-0,5 NA -	-1,3[*] -1,5 -
ΔDSS[f] 3. ay 6. ay 12. ay	-2 NA NA	-3,5 -5,2 -7,4	-4 -5,4 -6,1	-1,9 NA -	-5,2[*] -6 -
PASI75[g] 3. ay 6. ay 12. ay	%15 NA NA	%43[d,***] %46 %56	%39[**] %55 %56	%14 NA -	%21 %34 -

3. ayda aktif tedavi ile plasebo karşılaştırması için *Nominal p≤0,05, **Nominal p<0,001; ***Nominal p<0,0001.
Kısaltmalar: BSA=Vücut yüzey alanı; ΔLEI=Leeds Entezit İndeksinde başlangıca göre değişiklik, ΔDSS=Daktilit Şiddeti Skorunda başlangıca göre değişiklik; ACR20/50/70=Amerikan Romatoloji Derneği ≥ %20, %50, %70 iyileşme; csDMARD=geleneksel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; N=randomize edilen ve tedavi edilen hastaların sayısı; NA=Plasebo alan hastaların günde iki kez tofasitinib 5 mg ya da tofasitinib 10 mg 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=Psoriazis 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 yanıttaki 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]).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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≤ 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 2 kez 5 mg tofasitinib**	**40 mg Adalimumab SC q2W**	**Plasebo**	**Günde 2 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≤0,05; ***Nominal p<0,0001.
Kısaltmalar: DMARD hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; HAQ-DI=Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi; N=istatiksel 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≤ 0,05 istatistiksel anlamlılığa ulaştı.

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

Sağlık ile ilgili yaşam kalitesi SF-36v2 ile yorgunluk ise FACIT-F ile değerlendirilmiştir. OPAL BROADEN ve OPAL BEYOND (nominal p≤ 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Ankilozan spondilit
Etkililiği ve güvenliliği değerlendirmek için tofasitinib klinik gelişim programına plasebo kontrollü bir doğrulayıcı çalışma (AS-I Çalışması) dahildir. AS-I Çalışması en az 2 NSAİİ'ye yetersiz yanıt (yetersiz klinik yanıt veya intolerans) gösteren 269 erişkin hasta üzerinde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 48 haftalık bir tedavi klinik çalışmasıdır. Hastalar randomize edilmiş, 16 haftalık kör tedavi boyunca günde 2 kez 5 mg tofasitinib veya plasebo ile tedavi görmüş ve daha sonra tümü ek 32 hafta boyunca günde 2 kez 5 mg tofasitinib almıştır. Hastalarda, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), kortikosteroid veya DMARD tedavisine rağmen hem Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite İndeksi (BASDAI) hem de sırt ağrısı puanı (BASDAI soru 2) uyarınca 4 veya daha yüksek bir puan olarak tanımlanan aktif hastalık mevcuttur.

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

Klinik yanıt
Günde 2 kez 5 mg tofasitinib ile tedavi edilen hastaların ASAS20 ve ASAS40 yanıtlarında 16. haftada plaseboya kıyasla daha fazla iyileşme görülmüştür (tablo 14). Yanıtlar günde 2 kez 5 mg tofasitinib alan hastalarda 16. haftadan 48. haftaya kadar sürmüştür.

Tablo 14: 16. haftada ASAS20 ve ASAS40 yanıtları, AS-I çalışması

	Plasebo (N=136)	**Günde 2 kez 5 mg tofasitinib (N=133)**	**Plaseboya göre fark (%95 GA)**
ASAS20 yanıtı*, %	29	56	27 (16,38) **
ASAS40 yanıtı*, %	13	41	28 (18,38) **

*tip I hata-kontrollü.
** p < 0.0001.

Tofasitinibin etkililiği, bDMARD tedavisi görmemiş hastalar ve TNF'ye yetersiz yanıt verenlerde (IR)/bDMARD tedavisi görmüş (IR dışı) hastalarda gösterilmiştir (tablo 15).

Tablo 15: 16. haftada tedavi öyküsüne göre ASAS20 ve ASAS40 yanıtları, AS-I çalışması

Önceki tedavi öyküsü	**Etkinlik sonlanım noktası**					
	ASAS20			**ASAS40**		
	Plasebo N	**Günde 2 kez 5 mg tofasitinib N**	**Plaseboya göre fark (% 95 GA)**	**Plasebo N**	**Günde 2 kez 5 mg tofasitinib N**	**Plaseboya göre fark (% 95 GA)**
bDMARD tedavisi görmemiş	105	102	28 (15,41)	105	102	31 (19, 43)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RQ83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

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

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

Günde iki kez 5 mg tofasitinib alan hastalarda iyileşmeler 16. haftadan 48. haftaya kadar korunmuştur.

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

	Plasebo (N=136)		**Günde 2 kez 5 mg tofasitinib (N=133)**		
	Başlangıç (ortalama)	**16. hafta (başlangıca göre LSM değişimi)**	**Başlangıç (ortalama)**	**16. hafta (başlangıca göre LSM değişimi)**	**Plaseboya göre fark (%95 GA)**
ASAS bileşenleri					
- Hastalık aktivitesinin hasta global değerlendirmesi (0-10)[a],*	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07,-1,05)**
- Toplam spinal ağrı (0-10)[a],*	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10,-1,14)**
- BASFI (0-10)[b],*	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
- İnflamasyon (0-10)[c],*	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI puanı[d]	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI[e],*	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP[f],* (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp[g],*	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

*tip I hata-kontrollü.
** p < 0.0001.
[a]0 = aktif değil veya ağrı yok, 10 = çok aktif veya en şiddetli ağrı şeklinde bir sayısal derecelendirme ölçeğinde ölçülmüştür.
[b]0 = kolay ve 10 = imkansız şeklindeki sayısal bir derecelendirme ölçeğinde ölçülmüş Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
[c]İnflamasyon, BASDAI'de hasta tarafından bildirilen iki öz sertlik değerlendirmesinin ortalamasıdır.
[d]Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite İndeksi toplam puanı.
[e]Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi.
[f]Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein.
[g]C-reaktif protein ile Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru
LSM= En Küçük Kareler Ortalaması

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

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 eşdeğer) kullanmalarına idame çalışmasına katıldıktan sonraki 15 hafta içinde kortikosteroidlerin azaltılması ve kesilmesi zorunlu olmak kaydıyla izin verilmiştir. Tofasitinib monoterapi (örn. biyolojik ve immünosüpresan ile birlikte kullanılmamıştır) olarak uygulanmıştır.

Tablo 17: 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 endoskobik görünüşünde iyileşme	Mukozanın endoskobik görünüşünde iyileşme	Mukozanın endoskobik görünüşünde iyileşme Başlangıçta remisyondaki hastalarda kortikosteroidsiz remisyonun devamlılığı
Önceki TNFi başarısızlık	%51,3	%52,1	%44,7
Önceki kortikosteriodde başarısızlık	%74,9	%71,3	%75,0
Önceki immünosüpresanda başarısızlık	%74,1	%69,5	%69,6
Başlangıç kortikosteroid kullanımı	%45,5	%46,8	%50,3

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 uygun olmuştur. 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 remisyonda 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 18'de 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 18: 8. haftada etkililik sonlanım noktasını karşılayan hastaların oranı (OCTAVE indüksiyon çalışması 1 ve 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 endoskobik görünüşünde iyileşme[b]	%15,6	%31,3†	%23,0	%42,4*
Mukozanın endoskobik 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**
Remisyon[a]	%3,6	%16,6†	%5,4	%20,7†
Mukozanın endoskobik görünüşünde iyileşme[b]	%11,6	%28,4†	%15,2	%36,4*
Mukozanın endoskobik 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW50RG89ZW562mXXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 endoskobik görünümünde iyileşme Mayo endoskopi skoru 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, vasküler paternde azalma) olarak tanımlanmıştır.
c. Mukozanın endoskobik görünüşünün normalleşmesi Mayo endoskobik 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 19).

Tablo 19. 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 endoskobik 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 endoskobik 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 hastaları da içermektedir.
c. Mukozanın endoskobik 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)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck

İndüksiyon çalışmalarından birinde 8 haftayı tamamlayan ve klinik yanıt alınan hastalar OCTAVE Sustain çalışmasına dahil edilerek yeniden randomize edilmiştir; 593 hastada 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 20'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 20: 52. haftada etkililik sonlanım noktalarını karşılayan hastaların oranı (OCTAVE sustain)

	Merkezi endoskopi okuması			**Bölgesel endoskopi okuması**		
Sonlanım noktası	**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 endoskobik görünüşünde iyileşme[b]	%13,1	%37,4*	%45,7*	%15,7	%44,9*	%53,8*
Mukozanın endoskobik 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 hastalar arasında remisyon[a,f]	%10,2	%46,2*	%56,4*	%11,9	%50,8*	%65,5*
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†

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

* 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 endoskobik görünümünde iyileşme Mayo endoskopi skoru 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, vasküler paternde azalma) olarak tanımlanmıştır.
c. Mukozanın endoskobik görünüşünün normalleşmesi Mayo endoskobik 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. Kortikosteriodsiz remisyonun sürdürülmesi; hem 24. hafta hem de 52. hafta kontrolleri öncesi en az 4 hafta boyunca remisyonda 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 21). 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 21: 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 endoskobik 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 remisyondaki 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)

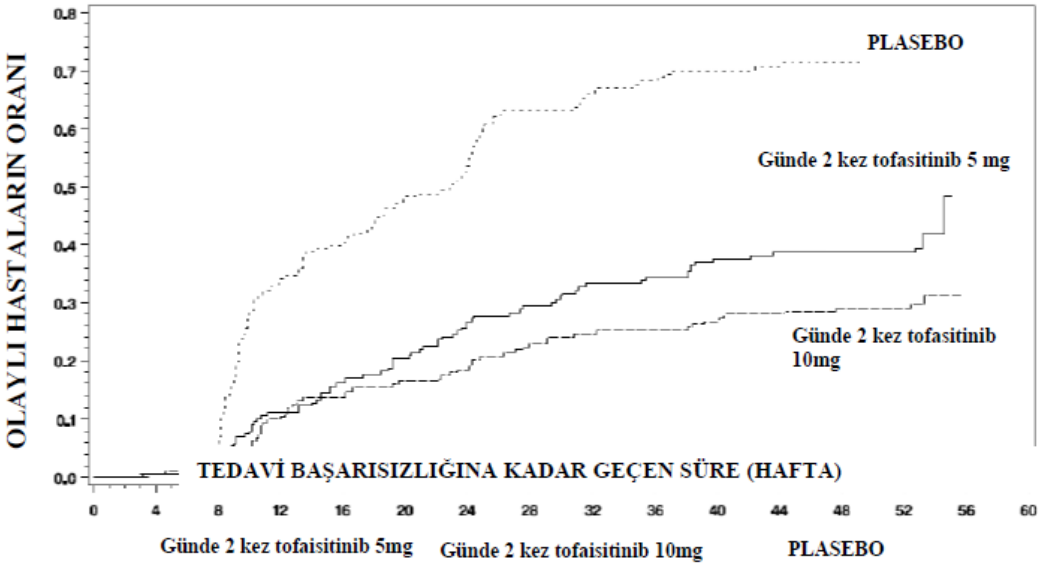
TNF= tümör nekroz faktörü, N= analiz setindeki hasta sayısı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 17W5RBC82W562, N=RC283iY3S1oZL4, Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 endoskobik görünümünde iyileşme Mayo endoskopi skoru 0 (normal veya inaktif hastalık) veya 1 (eritem, vasküler paternde azalma) olarak tanımlanmıştır.
d. Kortikosteriodsiz remisyonun sürdürülmesi; hem 24. hafta hem de 52. hafta kontrolleri öncesi en az 4 hafta boyunca remisyonda 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 başlangıcıdan ≥ 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) İnflamatuar 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 alan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, juvenil idiyopatik artritin diğer nadir tiplerinde ve ülseratif kolitte pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda tofasitinib ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

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 ACR3 yanıtı elde edemeyen veya herhangi bir zamanda tek bir hastalık alevlenmesi epizodu yaşay

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 22).

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 22: 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 (N=66)	%47	
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	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SI5Y3S3k0XIA67 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 Romotoloji 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 artrit; SEM = ortalamanın 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 22). 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 α1-asit glikoproteine bağlanıyor gibi görünmemektedir. Tofasitinib, alyuvarlar ve plazma arasında eşit olarak dağılmaktadır.

Biyotransformasyon:
Tofasitinib için klirens mekanizmaları yaklaşık %70 hepatik metabolizma ve ana ilacın %30'unun böbrek yoluyla atılması şeklindedir. Tofasitinib, esas olarak CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir; CYP2C19'un minör bir katkısı vardır. İnsanlar üzerinde yapılan bir radyoaktif işaretleme çalışmasında, dolaşımdaki toplam radyoaktivitenin %65'inden fazlası değişmemiş etkin maddeye, geri kalan %35'i, her biri %8'den az radyoaktiviteye karşıl

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW50RG832w50ZmlxXRG835H1353k0Z1AX Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 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.

Aktif PsA'lı veya orta ila şiddeli ÜK'li veya AS'li hastalarda PK analizi popülasyonundan elde edilen sonuçlar RA hastalarından elde edilenler ile tutarlıdır.

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW30RG832W502mXXRG03SHY3S3kBZ1Ax - Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 pediatrik hastalarda farmakokinetik
Günde 2 kez tofasitinib 5 mg film kaplı tabletlerden elde edilen sonuçlara dayalı popülasyon PK 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 güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalarda, bağışıklık ve hematopoietik sistemlerde tofasitinibin farmakolojik özellikleri (JAK inhibisyonu) ile ilişkilendirilen etkiler gözlenmiştir. Klinik ile ilişkilendirilebilecek dozlarda, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve lenfoma gibi immünosüpresyondan kaynaklanan ikincil etkiler görülmüştür. Lenfoma 8 yetişkin maymunun 3'ünde klinik tofasitinib maruziyet seviyesinin 6 veya 3 katında (insanlarda günde 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 krozomal 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 fertilitesini (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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW50RG85ZW56ZmlxXRQ835HTY353k0Z1Ax Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titckebys

Jüvenil hayvan çalışmalarında, pediyatrik 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 (sığır kaynaklı)
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
HPMC 2910
Titanyum dioksit (E171)
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Makrogol/PEG
Triasetin

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
56 film kaplı tablet içeren Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2025/604

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.12.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83ZW56ZmxXRG83SHY3S3k0Z1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys