

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JAQINUS® 5 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mg film kaplı tablet, 5 mg tofasitinib serbest bazlı etkin farmasötik içeriğe denk 8.078 mg tofasitinib sitrat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Her 5 mg tablet ayrıca 62.567 mg laktoz monohidrat içermektedir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz ya da beyazımsı yuvarlak çabuk salımlı film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

JAQINUS, metotreksat (MTX) tedavisine yeterli cevap alınamayan veya metotreksata intoleransı olan orta veya şiddetli aktif romatoid artritli erişkin hastalarda metotreksat ile kombine veya tek başına kullanılabilir. Biyolojik anti-romatizmal ilaçlarla (DMARD) veya azatiyopirin ve siklosporin gibi potent immünosüpresiflerle kombine edilmemelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, romatoid artrit teşhisi ve tedavisinde deneyimli sağlık çalışanları tarafından başlatılmalıdır.

Tavsiye edilen pozoloji, günde iki kez uygulanan 5 mg'dır. Bazı hastalar, klinik yanıtı bağlı olarak, dozun günde iki kez 10 mg.'a artırılmasından fayda görebilir.

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

Lenfopeni, nötropeni ve anemi tedavisi esnasında JAQINUS'a ara verilmesi önerilir.

Aşağıdaki durumlarda JAQINUS dozu günde bir kez 5 mg'a düşürülmelidir:

- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda,
- Orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- CYP3A4 inhibitörleri (örn; ketokonazol) alan hastalarda
- Orta şiddette CYP3A4 inhibisyonu ve potent CYP2C19 inhibisyonu yapan flukonazol gibi ilaçlar kullanan hastalarda

Laboratuvar Anormalliklerine Bağlı Doz Ayarlamaları (bakınız bölüm 4.4)

Nötropeni, anemi ve lenfopeni de dahil olmak üzere doz ile ilişkili laboratuvar anormalliklerinin yönetimi için gerekli olabilecek doz ayarlaması ya da dozlama ara verilmesi Tablo 1, 2 ve 3'te tarif edilmiştir.

Mutlak nötrofil sayısı (ANC) < 1000 hücre/ mm³ olan hastalarda tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir.

Tablo 1: Nötropeni için Doz Ayarlamaları

Düşük ANC (bakınız Bölüm 4.4)	
Lab Değeri (hücre/mm³)	Tavsiye
ANC >1000	Doz korunur
ANC 500-1000	Bu aralıktaki kalıcı düşüşler için, ANC>1000 hücre/mm ³ olana kadar JAQINUS ile uygulamaya ara verilir. ANC >1000 hücre/mm ³ olduğunda, JAQINUS 5 mg BID ile tedaviye devam edilir.
ANC<500 (tekrar testi ile doğrulanmış)	JAQINUS tedavisi kesilir

Hgb<9 g/dL olan hastalarda tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir.

Tablo 2: Anemi için Doz Ayarlamaları

Düşük Hemogloblin Değeri (bakınız Bölüm 4.4)	
Lab Değeri (g/dL)	Tavsiye
Hgb ≥9.0 veya önceki değere göre ≤2 g/dL düşüş	Doz korunur
Hgb <8.0 veya önceki değere göre >2 g/dL düşüş (tekrar testi doğrulanmış)	Hemogloblin değerleri normalleşene kadar JAQINUS uygulamasına ara verilir.

Lenfosit sayısı < 500 hücre/ mm³ olan hastalarda tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir

Tablo 3: Lenfopeni için Doz Ayarlamaları

Düşük Lenfosit Değeri (bakınız Bölüm 4.4)	
Lab Değeri (g/dL)	Tavsiye
≥500	Doz korunur
<500 (tekrar testi doğrulanmış)	JAQINUS tedavisi kesilir

Uygulama Şekli:

JAQINUS, oral yoldan yemeklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ya da şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj günde bir kez 5 mg'ı geçmemelidir (bakınız bölüm 4.4, 5.2). Klinik çalışmalarda, JAQINUS, başlangıç kreatinin klerens değerleri (Cockroft-Gault denklemi ile hesaplanan) 40 mL/dak'dan düşük olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bakınız bölüm 4.2, 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj günde bir kez 5 mg'ı geçmemelidir (bakınız bölüm 4.4, 5.2).

Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan veya Hepatit B veya C pozitif hastalarda JAQINUS'un etkililik ve güvenliliği çalışılmamıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda JAQINUS kullanılmamalıdır

Pediyatrik popülasyon:

JAQINUS'un 18 yaşa kadar olan çocuklarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Bu yaş grubu ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

Tüm çalışmalara (Çalışma 1-5) dahil edilen 3315 hastadan, 505 romatoid artrit hastası 65 yaş ve üstündedir, bunlar arasında 71 hasta 75 yaş ve üstündedir. 65 yaş ve üstündeki JAQINUS tedavisi alan hastalarda ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı 65 yaş altındakilerden daha yüksektir. Genel olarak, yaşlı hastalarda enfeksiyon görülme insidansı daha yüksek olduğundan, yaşlı hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda

Aktif, şiddetli enfeksiyonlarda (bakınız bölüm 4.4)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: CİDDİ ENFEKSİYONLAR VE MALİGNİTE

CİDDİ ENFEKSİYONLAR

JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyon (hastaneye yatış veya ölüm ile sonuçlanabilen) riski artmıştır. (Bkz 4.8 İstenmeyen etkiler)

Ciddi enfeksiyon gelişimi gösteren hastaların çoğunda metotreksat veya kortikosteroid gibi eşlik eden immunosüpresan kullanımı bulunmaktadır.

Ciddi enfeksiyon gelişimi halinde, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar JAQINUS tedavisi kesilmelidir.

Bildirilen enfeksiyonlar:

- **Pulmoner veya ekstrapulmoner tutulum gösteren aktif tüberküloz.**
Hastalar, JAQINUS tedavisi öncesinde ve süresince latent tüberküloz için test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi JAQINUS kullanımından önce başlanmalıdır.
- **Kriptokokkoz ve pnömositozu da içeren invazif fungal enfeksiyonlar.**
İnvazif fungal enfeksiyonu olan hastalarda hastalık lokalden ziyade yaygın bir seyir gösterebilir.
- **Fırsatçı patojenlerin yol açtığı bakteriyel, viral ve diğer enfeksiyonlar**

Kronik veya tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye başlanmadan önce JAQINUS tedavisinin faydaları ve riskleri dikkatlice değerlendirilmelidir.

JAQINUS ile tedavi süresince ve sonrasında hastalar enfeksiyon gelişimi belirti ve bulguları konusunda yakın bir şekilde izlenmelidir; buna tedavi öncesinde latent tüberküloz testi negatif olan hastaların da muhtemel tüberküloz gelişimi açısından izlenmesi dahildir.

MALİGNİTE

JAQINUS ile tedavi gören hastalarda lenfoma ve diğer maligniteler gözlenmiştir.

JAQINUS ile birlikte immunosüpresif ilaçlar kullanmakta olan böbrek nakil hastalarında, Epstein Barr Virus ilişkili nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar artan oranlarda gözlenmiştir.

Ciddi Enfeksiyonlar

JAQINUS ile tedavi gören romatoid artrit hastalarında bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, viral ya da diğer fırsatçı patojenlere bağlı ciddi ve bazı durumlarda fatal enfeksiyonlar bildirilmiştir. JAQINUS ile bildirilen en yaygın ciddi enfeksiyonlar arasında, pnömoni, selülit, herpes zoster ve idrar yolu enfeksiyonları yer almaktadır. Fırsatçı enfeksiyonlar arasında, tüberküloz ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, kriptokok, özofageal kandidiyazis, pnömositozis, multidermatomal herpes zoster, sitomegalovirüs ve BK virüs enfeksiyonları bildirilmiştir. Bazı hastalarda, hastalık lokal değil yaygın bir seyir göstermiştir ve bu hastalar genellikle beraberinde MTX ya da kortikosteroidler gibi immünomodülatör ajanlar almaktadırlar.

Klinik çalışmalarda bildirilmemiş olan bazı diğer ciddi enfeksiyonlar da görülebilir (örneğin histoplazmozis, koksidioidomikozis ve listeriyoz).

JAQINUS, lokal enfeksiyonlar da dahil olmak üzere aktif enfeksiyonu olan hastalara uygulanmamalıdır (bakınız bölüm 4). Kronik ya da tekrarlayıcı enfeksiyonları olan, ya da tüberküloz geçirmiş veya ciddi ya da fırsatçı enfeksiyon geçmişi olan, ya da endemik tüberküloz veya endemik mikoz bulunan yerlerde yaşamış ya da buralara seyahat etmiş, ya da enfeksiyona yatkınlığa neden olabilecek altta yatan koşulları bulunan hastalarda JAQINUS'a başlamadan önce tedavinin faydaları ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

JAQINUS 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. JAQINUS tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon görülen bir hastaya derhal immüitesi zayıflamış bir hasta için gerekli, tanısız testler eksiksiz olarak yapılmalı, uygun antimikrobiyal tedavi başlatılmalı ve hasta yakından izlenmelidir.

Genel olarak yaşlı popülasyonda enfeksiyon sıklığı daha yüksek olduğundan, yaşlı hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Tüberküloz

JAQINUS tedavisinden önce hastalar latent ya da aktif enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve tetkik edilmelidir.

Yeterli tedavi almış olduğu doğrulanamayan latent ya da aktif tüberküloz geçmişi olan hastalarda ve latent tüberküloz testi negatif olduğu halde tüberküloz enfeksiyonu açısından risk faktörleri bulunan hastalar için JAQINUS tedavisinden önce anti-tüberküloz tedavi göz önünde bulundurulmalı ve hastalara uygun anti-tüberküloz tedavi konsültasyon ile değerlendirilmelidir. Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalar dahil olmak üzere hastalar tüberküloz belirtileri ve semptomları açısından taranmalıdır.

Dünya çapındaki JAQINUS klinik geliştirme programlarında gözlenen tüberküloz insidansı %0.1-0.2'dir. Latent tüberkülozlu hastalara, JAQINUS tedavisine başlanmadan önce standart anti-mikobakteriyel tedavi uygulanmalıdır.

Viral reaktivasyon

JAQINUS klinik çalışmalarında herpes virüs reaktivasyonu (örneğin herpes zoster) dahil olmak üzere viral reaktivasyon olguları gözlenmiştir. JAQINUS'un kronik viral hepatit reaktivasyonu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Tarama sırasında Hepatit B ve C için pozitif sonuç veren hastalar, klinik çalışmalardan çıkarılmıştır. Tofasitinib ile tedaviye başlanmadan önce klinik klavuzlar doğrultusunda viral hepatit için tarama yapılmalıdır.

Malignite ve lenfoproliferatif hastalık

Tedavisi başarıyla sonuçlanmış melanom dışı cilt kanseri (NMSC) dışındaki bilinen maligniteye sahip hastalarda JAQINUS tedavisine başlarken veya malignite gelişen hastalarda JAQINUS tedavisine devam ederken risk yarar değerlendirilmesi yapılmalıdır. JAQINUS klinik çalışmalarında maligniteler gözlenmiştir.

JAQINUS'un malignitelere karşı konak savunmaları etkileme olasılığı bulunmaktadır. JAQINUS tedavisinin malignitelerin gelişimi ve seyri üzerinde etkisi bilinmemektedir ancak klinik çalışmalarda maligniteler gözlenmiştir.

Faz 3 çalışmalarda, plasebo ve plasebo artı DMARD kombinasyonu gruplarındaki hastalarda gözlenen 0 malignite (melanom dışı cilt kanseri (NMSC) hariç) ile karşılaştırıldığında JAQINUS alan hastalarda 13 malignite (NMSC hariç) tanısı konmuştur. JAQINUS ile bir yıla varan sürelerle toplam 3000'den fazla hasta tedavi edilirken (2098 hasta takip yılı), plasebo ile yaklaşık 680 hasta en fazla 6 aylık süreye kadar tedavi görmüştür (203 hasta takip

yılı). Maruziyete göre hesaplanan insidans oranı, JAQINUS gruplarında 100 hasta-yılı başına 0.62 olay olmuştur.

JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda lenfoma olguları gözlenmiştir. Romatoid artrit hastalarında, özellikle de yüksek hastalık aktivitesine sahip olanlarda lenfoma gelişim riski daha yüksek (birkaç kata kadar) olmakla birlikte, lenfoma gelişiminde Janus-ilişkili kinaz (JAK) inhibisyonunun rolü bilinmemektedir.

Uzun süreli güvenlilik popülasyonunda, malignite oranı (NMSC hariç) 100 hasta yılı başına 1.12 olaydır ve bu oran randomize kontrollü klinik çalışmalarındaki kontrollü periyotta gözlenen oranla tutarlıdır.

De-novo böbrek transplant hastalarında gerçekleştirilen ve tüm hastaların basiliksimab, yüksek doz kortikosteroidler ve mikofenolik asit ürünleri ile indüksiyon tedavisi aldığı Faz 2B, kontrollü doz ayarlama çalışmalarında, siklosporin alan 111 hastanın hiçbirinde Epstein Barr virüs ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalık görülmemişken JAQINUS kullanan 218 hastanın 5'inde (% 2.3) gözlenmiştir.

Melanom dışı cilt kanseri (NMSC)

Tofasitinib ile tedavi edilen hastalarda NMSC rapor edilmiştir. Cilt kanseri için artmış risk taşıyan hastalar için periyodik cilt muayenesi önerilmektedir.

Gastrointestinal Perforasyon

Romatoid artrit hastaları ile yürütülen klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon olguları rapor edilmiştir ancak bu olaylarda JAK inhibisyonunun rolü bilinmemektedir. Tüm çalışmalarda gözlenen gastrointestinal perforasyon insidans oranı (faz 2, faz 3 ve uzun süreli uzatma çalışmaları), JAQINUS tedavisi ile 100 hasta yılı başına 0.177 olay olmuştur. Olaylar başlıca, divertiküler perforasyon, peritonit, abdominal abse ve apendisit olarak bildirilmiştir. Gastrointestinal perforasyon görülen tüm hastalar, ek olarak non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve/veya kortikosteroid almaktadırlar. JAQINUS'a göre, tedaviye eşlik eden bu ilaçların gastrointestinal perforasyon gelişimi üzerine rölatif katkıları bilinmemektedir.

Gastrointestinal perforasyon riski artmış olan (örneğin divertikülit geçmişi olan) hastalarda JAQINUS dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Yeni başlayan abdominal semptomları olan hastalar, gastrointestinal perforasyonun erken tanısına yönelik olarak derhal değerlendirilmelidir.

Laboratuvar parametreleri

Lenfositler: JAQINUS kullanımı ile ilk bir ayda lenfositöz, 12 aylık tedavi sonrasında lenfosit sayısında başlangıç değerine göre yaklaşık %10'luk bir azalma gözlenmiştir. Lenfosit sayısının 500 hücre/mm³'ün altına inmesi, ciddi enfeksiyonlar ve tedavi ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur.

Lenfosit değeri 500 hücre/mm³'den daha düşük olan hastalarda JAQINUS tedavisine başlanmasından kaçınılmalıdır. Lenfosit değerinin 500 hücre/mm³ altına düştüğü doğrulanmış hastalarda JAQINUS tedavisi önerilmemektedir.

Lenfosit seviyesi, başlangıçta ve her üç ayda bir izlenmelidir (bakınız bölüm 4.2 ve 4.8).

Nötrofiller: JAQINUS tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış nötropeni (<2000 hücre/mm³) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Düşük nötrofil sayısı (ANC<1000 hücre/mm³) olan hastalarda JAQINUS tedavisine başlanması tavsiye edilmemektedir. ANC seviyesi kalıcı bir şekilde 500–1000 hücre/mm³ aralığında olan hastalarda, ANC \geq 1000 hücre/mm³ seviyesine gelene kadar JAQINUS dozu azaltılmalı ya da ilaca ara verilmelidir. ANC değeri 500 hücre/mm³'den daha düşük olan hastalarda JAQINUS tedavisi tavsiye edilmemektedir.

Tedavi başlangıcında, 4-8 hafta sonra ve ardından her 3 ayda bir nötrofil sayıları izlenmelidir (bakınız bölüm 4.2 ve 4.8).

Hemoglobin: Düşük hemoglobin değeri (< 9 g/dL) olan hastalarda JAQINUS tedavisine başlanması tavsiye edilmemektedir. Tedavi sırasında hemoglobin seviyeleri 8 g/dL'nin altına düşen ya da hemoglobin seviyesinde 2 g/dL'den daha fazla düşme gözlenen hastalarda JAQINUS tedavisine ara verilmelidir. Hemoglobin seviyesi, başlangıçta, tedavi başlangıcından 4-8 hafta sonra ve ardından her üç ayda bir izlenmelidir (bakınız bölüm 4.2 ve 4.8).

Karaciğer enzimleri: Plaseboya kıyasla, JAQINUS kullanımı karaciğer enzimi yükselmesinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu anomalilerin birçoğu, zeminde DMARD (başlıca metotreksat) tedavisine izin verilen çalışmalarda gözlenmiştir.

İlaça bağlı karaciğer hasarınının potansiyel nedenlerini belirleyebilmek için rutin karaciğer testleri yapılmalı ve karaciğer enzimlerindeki yükselmenin sebepleri hızlıca araştırılmalıdır. Eğer ilaca bağlı karaciğer hasarından şüphelenirse, bu teşhis ortadan kalkana kadar JAQINUS tedavisine ara verilmelidir.

Lipidler: JAQINUS tedavisi, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi lipid parametrelerindeki artışlar ile ilişkilendirilmiştir. Maksimum etkiler genellikle 6 hafta içinde gözlenmiştir. Lipid parametrelerindeki bu artışların kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

JAQINUS tedavisine başlanmasının ardından yaklaşık 4-8 hafta sonra lipid parametreleri değerlendirilmelidir. Hastalar, hiperlipidemi tedavisine yönelik klinik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. JAQINUS ile ilişkilendirilen total ve LDL kolesterolü artışlar, statin tedavisi ile tedavi öncesi seviyelere düşmektedir.

Aşılamalar

JAQINUS tedavisi alan hastalarda, aşılama alan yanıt ya da canlı aşılama yoluyla enfeksiyonların sekonder olarak aktarımı konusunda veri bulunmamaktadır. Canlı aşıların, JAQINUS ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir.

JAQINUS tedavisine başlamadan tüm hastaların aşılarının güncel bağışıklama kılavuzlarına uygun olarak tamamlanması tavsiye edilmektedir.

Biyolojik DMARD'lar ile kombinasyon

JAQINUS, RA hastalarında, immüno-supresyonda ve enfeksiyon riskinde artış olasılığı nedeni ile TNF antagonistleri, IL-1R antagonistleri, IL-6R antagonistleri, anti-CD20 monoklonal antikorları ve selektif ko-stimülasyon modülatörleri gibi biyolojik DMARD'lar ve azatiyoprin ve siklosporin gibi potent immüno-supresanlar ile kombinasyon halinde çalışılmamıştır ve bu şekilde kullanımından kaçınılmalıdır.

Bu tıbbi ürün, 5 mg tablette 61.31 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların JAQINUS'un farmakokinetiğini 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) inhibitörü olan flukonazol ile birlikte kullanıldığında artar (bakınız bölüm 4.2).

Potent CYP3A4 indükleyicileri (örneğin, rifampin) ile birlikte uygulandığında tofasitinib maruziyeti azalmaktadır.

CYP2C19 ya da P-glikoprotein inhibitörlerinin tofasitinib farmakokinetiği üzerine etkileri olması beklenmez.

İmmunosupresif İlaçlar

JAQINUS potent immunosupresif ilaçlarla (örn. azatiyoprin, takrolimus, siklosporin) birlikte kullanıldığında artmış immunosupresyon riski bulunmaktadır. JAQINUS'un çoklu dozlarının potent immunosupresanlarla birlikte kullanımı romatoid artritte çalışılmamıştır. JAQINUS'un biyolojik DMARD'larla veya azatiyoprin ve siklosporin gibi potent immunosupresanlarla kullanımı önerilmemektedir.

MTX ile eşzamanlı olarak uygulamanın (haftada bir kez 15-25 mg MTX), tofasitinib farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile tek doz tofasitinibin birlikte uygulanması, eğri altı alanı (EAA) değerlerini ve C_{maks} 'ı sırasıyla %103 ve %16 oranında artırmıştır. Orta derece bir CYP3A4 inhibitörü ve potent bir CYP2C19 inhibitörü olan flukonazol ile birlikte uygulanması, tofasitinibin EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %79 ve %27 oranında artırmıştır. Zayıf bir CYP3A4 inhibitörü olan takrolimus ile birlikte uygulanması, tofasitinib EAA'nı %21 oranında artırmış ve C_{maks} değerini %9 oranında düşürmüştür. Orta derece bir CYP3A4 inhibitörü olan siklosporin ile birlikte uygulanması, tofasitinib EAA'sını %73 oranında artırmış ve C_{maks} değerini %17 oranında düşürmüştür. Bu potent immunosupresifler ile çoklu doz tofasitinibin kombine kullanımı RA'lı hastalarda çalışılmamıştır. Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampin ile birlikte uygulanması, tofasitinib EAA ve C_{maks} 'ını sırasıyla %84 ve %74 oranında düşürmüştür (bakınız bölüm 4.2).

JAQINUS'un diğer ilaçların farmakokinetiğini etkileme potansiyeli

In vitro çalışmalarda, tofasitinibin, 10 mg BID dozunun kararlı durum konsantrasyonunun C_{maks} 'ının 150 katını aşan konsantrasyonlarda majör karaciğer CYP enzimlerinin (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4) aktivitesini belirgin olarak inhibe etmediğini ya da indüklediğini göstermektedir. Bu *in vitro* sonuçlar, oldukça hassas bir CYP3A4 substratı olan midazolamın, tofasitinib ile birlikte uygulandığında farmakokinetiğinde bir değişiklik olmadığını gösteren bir insan ilaç etkileşimi çalışması ile de doğrulanmıştır. *In vitro* veriler, tofasitinibin, terapötik konsantrasyonlarda, P-glikoprotein, organik anyonik ya da katyonik taşıyıcı gibi taşıyıcıları inhibe etme olasılığının da düşük olduğunu göstermektedir.

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

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.

Romatoid hastalarda, tofasitinibin oral klerensi zaman içinde değişmemektedir bu da tofasitinibin romatoid artrit hastalarında CYP enzim faaliyetini normalleştirmediğini göstermektedir. Dolayısıyla, tofasitinib ile birlikte uygulanmasının, romatoid artrit hastalarında CYP substratlarının metabolizmasında klinik olarak anlamlı artışlara sebep olması beklenmez.

Pediyatrik popülasyon

Klinik etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Tofasitinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

JAQINUS gebelerde sadece anne üzerindeki potansiyel yarar fetüs üzerindeki potansiyel zarardan daha ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Tofasitinibin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, tofasitinibin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da JAQINUS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve JAQINUS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tofasitinibin sıçanlarda, erkek fertilitesi, sperm motilitesi veya sperm konsantrasyonu üzerinde bir etkisi yoktur. Kadın fertilitesi üzerine tedavi ilişkili etkiler ≥ 10 mg/kg/gün dozdan sonra gözlenmiştir. (10 mg BID dozundaki insan C_{maks} 'ının ~ 36 katı) (bakınız bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Tofasitinibin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili formal bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda yer alan veriler, 5 çift-kör, kontrollü, çok merkezli çalışmayı içermektedir. Bu çalışmalarda, hastalar JAQINUS 5 mg BID (243 hasta) ve 10 mg BID (245 hasta) monoterapisi ve DMARD'lar ile kombinasyon halinde (MTX dahil olmak üzere) JAQINUS 5 mg BID (973 hasta) ve 10 mg BID (969 hasta) tedavi gruplarına randomize edilmiştir.

Bu 5 klinik çalışmada JAQINUS tedavisi almış ya da plasebo ile başlayıp JAQINUS'a geçmiş toplam 3030 hastanın, 1871'i en az 6 ay, 580'i de en az bir yıl boyunca tedavi görmüştür.

Uzun süreli güvenilirlik popülasyonu, çift-kör, kontrollü herhangi bir çalışmaya (erken gelişim fazı çalışmaları dahil olmak üzere) dahil edilmiş ve ardından iki uzun süreli güvenilirlik çalışmasından birine katılmış tüm hastaları içermektedir.

Uzun süreli çalışmalarda JAQINUS tedavisi almış olan 3227 hastanın, 1689'u açık etiketli olarak en az 6 ay, 970'i en az bir yıl, 659'u en az 2 yıl ve 62'si en az 3 yıl boyunca tedavi görmüştür.

Bu çalışmalardaki tüm hastalarda, orta-şiddetli aktif romatoid artrit mevcuttur. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 54'tür ve hastaların %84'ü kadındır.

Klinik Çalışma Deneyimi

En yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar, ciddi enfeksiyonlar olmuştur (bakınız bölüm 4.4).

Kontrollü klinik çalışmalarda ilk 3 ay boyunca en yaygın olarak rapor edilen advers reaksiyonlar (JAQINUS monoterapisi ile ya da DMARD'lar ile kombinasyon halinde tedavi edilen hastaların \geq %2'sinde görülen), üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, nazofarenjit ve diyare olmuştur.

Çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaların ilk 3 ayında herhangi bir advers reaksiyona bağlı olarak tedaviyi bırakan hastaların oranı JAQINUS alan hastalar için %4 ve plasebo ile tedavi edilen hastalar için %3 olmuştur. JAQINUS tedavisinin bırakılması ile sonuçlanan en yaygın advers reaksiyonlar enfeksiyonlar olmuştur. Tedavinin bırakılması ile sonuçlanan en yaygın enfeksiyonlar, herpes zoster ve pnömonidir.

Advers ilaç reaksiyonları, sistem/organ sınıfı ve aşağıda belirtilen sisteme göre belirlenmiş sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır; çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1,000 ila <1/100); seyrek (\geq 1/10,000 ila <1/1,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) . Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre yer almaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın	: Nazofarenjit
Yaygın	: Pnömoni, herpes zoster, bronşit, influenza, sinüzit, sistit, farenjit
Yaygın olmayan	: Sepsis, bakteriyel pnömoni, pnömokokal pnömoni, piyelonefrit, selülit, viral gastroenterit, viral enfeksiyon, herpes simpleks
Seyrek	: Merkezi sinir sistemi tüberkülozu, ensefalit, nekrotizan fasiit, kriptokokal menenjit, dissemine tüberküloz, ürosepsis, pnömosistis jiroveci pnömonisi, stafilokokal bakteremi, bakteriyel artrit, atipik mikobakteriyel enfeksiyon, mikobakteriyum avium kompleksi enfeksiyonu, sitomegalovirus enfeksiyonu, bakteremi

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

Yaygın olmayan : Melanom dışı cilt kanseri

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Lökopeni, anemi

Yaygın olmayan : Nötropeni, lenfopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Hiperlipidemi, dislipidemi, düşük yoğunluklu lipoprotein artışı, kan kolestrolü artışı, kilo artışı

Yaygın olmayan : Dehidratasyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı

Yaygın olmayan : Parestezi

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Dispne, öksürük

Yaygın olmayan : Sinüs konjesyonu

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın : Hepatik enzim artışı

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Kızarıklık

Yaygın olmayan : Eritem, pruritus

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Muskuloskeletal ağrı, artralji, kan kreatin fosfokinaz artışı

Yaygın olmayan : Tendonit, eklem şişliği

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan : Kan kreatinin artışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Pireksi, yorgunluk, periferik ödem

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın : Eklem burkulması

Yaygın olmayan : Adale zorlanması

Genel enfeksiyonlar

6 ay süreli, kontrollü klinik monoterapi çalışmasında, 5 mg BID ve 10 mg BID JAQINUS monoterapi gruplarındaki enfeksiyon oranları, sırasıyla %16.5 ve %19.2 iken, plasebo

grubunda bu oran %18.9 olmuştur. DMARD kombinasyon tedavisi içeren 6 ya da 12 aylık çalışmalarda, 5 mg BID ve 10 mg BID JAQINUS artı DMARD gruplarındaki enfeksiyon oranları, sırasıyla %20.9 ve %21.7 iken plasebo artı DMARD grubunda bu oran %18.2 olmuştur.

En yaygın rapor edilen enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu ve nazofarenjit olmuştur (sırasıyla %4.1 ve %3.4).

Tüm ilaç kullanan popülasyonun uzun dönem güvenlilik verisinde, JAQINUS ile genel enfeksiyon oranı, 100 hasta-yılı başına 41.5 olay olmuştur (5 mg ve 10 mg BID için sırasıyla 31.5 ve 66.9). Monoterapi alan hastalar için, oran 100 hasta-yılı başına 5 mg ve 10 mg BID için sırasıyla 35.5 ve 55.8 olaydır. DMARD'lar ile kombinasyon tedavisi alan hastalar için, enfeksiyon oranları 100 hasta-yılı başına 5 mg ve 10 mg BID için sırasıyla 28.8 ve 78.4 olay olarak gerçekleşmiştir.

6 ay süreli, kontrollü klinik çalışmada, 5 mg BID JAQINUS monoterapisi grubunda gözlenen ciddi enfeksiyon oranı, 100 hasta yılı başına 0.85 olaydır. Aynı oran; 10 mg BID JAQINUS monoterapisi grubunda, 100 hasta yılı başına 3.5 olay iken, plasebo grubunda 100 hasta yılı başına 0 olay olarak gerçekleşmiştir.

6 ya da 12 ay süreli çalışmalarda, DMARD'lar ile kombinasyon halinde uygulanan 5 mg BID ve 10 mg BID JAQINUS gruplarında ciddi enfeksiyon oranları 100 hasta yılı başına sırasıyla 3.6 ve 2.9 olay iken, plasebo ile birlikte DMARD uygulanan grupta 100 hasta yılı başına 1.7 olay olarak gerçekleşmiştir.

Tüm ilaç kullanan popülasyonun uzun dönem güvenlilik verisinde, genel ciddi enfeksiyon oranları 5 ve 10 mg BID JAQINUS tedavisi alan gruplar için 100 hasta yılı başına sırasıyla 2.3 ve 4.9 olmuştur. En yaygın görülen ciddi enfeksiyonlar arasında, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve herpes zoster yer almıştır (bakınız Bölüm 4.4).

Çalışma I ile V'e dahil edilmiş olan 3315 romatoid artrit hastasının 505'i 65 yaş ve üzerinde, bu hastaların da 71'i 75 ve üzeri yaşadadır. JAQINUS ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda gözlenen ciddi enfeksiyon sıklığı, 65 yaş altı hastalarda görülenden daha yüksek olmuştur. Genel olarak yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğundan, bu grup hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Laboratuvar testleri

Lenfositler

Kontrollü klinik çalışmalarda, hem 5 mg BID hem de 10 mg BID JAQINUS gruplarında yer alan hastaların %0.04'ünde tedavinin ilk 3 ayında lenfosit değerleri 500 hücre/mm³ seviyesinin altına düşmüştür.

Lenfosit sayısının 500 hücre/mm³'ün altına inmesi, ciddi enfeksiyonlar ve tedavi ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur.

Nötrofiller

Kontrollü klinik çalışmalarda, hem 5 mg BID hem de 10 mg BID JAQINUS gruplarında yer alan hastaların %0.07'inde tedavinin ilk 3 ayında ANC değerleri, 1000 hücre/mm³ seviyesinin altına düşmüştür. Herhangi bir tedavi grubunda ANC değeri 500 hücre/mm³ değerinin altına düşmemiştir. Nötropeni ve ciddi enfeksiyonların oluşumu arasında net bir ilişki yoktur.

Uzun süreli güvenlilik popülasyonunda, ANC'deki doğrulanmış düşüş insidansı, kontrollü klinik çalışmalarda görülmele tutarlı bir şekilde seyretmiştir. (bakınız Bölüm 4.4).

Karaciğer enzimi testleri

Karaciğer enzimlerinde normalin üst limitinin (ULN) üç katından daha fazla artış (>3xULN) nadiren gözlenmiştir. Karaciğer enzimi artışı görülen hastalarda, eşlik eden DMARD dozunun azaltılması, JAQINUS tedavisine ara verilmesi ya da JAQINUS dozunun azaltılması gibi tedavi modifikasyonları, karaciğer enzimi seviyelerinin düşüşü ya da normal hale gelmesi, ile sonuçlanmıştır. Bu artışlar, klinik olarak önemli direkt bilirubin yükselmesi ya da hepatit veya karaciğer yetmezliği klinik bulguları ile ilişkili değildir.

Faz 3 monoterapi çalışmasının kontrollü bölümünde (0-3 ay), plasebo, 5 mg ve 10 mg BID alan hastalarda ALT değerlerinde >3xULN artış sırasıyla %1.65, %0.41 ve %0 oranında gözlenmiştir. Bu çalışmada, plasebo, 5 mg ve 10 mg BID alan hastalarda sırasıyla %1.65, %0.41 ve %0 oranında >3x ULN AST artışı gözlenmiştir.

Eş zamanlı DMARD alan hastaların dahil edildiği Faz 3 çalışmalarının kontrollü bölümünde (0-3 ay), plasebo, 5 mg ve 10 mg BID alan hastalarda ALT değerlerinde >3xULN artış sırasıyla %0.9, %1.24 ve %1.25 oranında gözlenmiştir. Bu çalışmalarda plasebo, 5 mg ve 10 mg BID alan hastalarda sırasıyla %0.72, %0.52 ve %0.42 oranında >3x ULN AST artışı gözlenmiştir.

Lipidler

Lipid parametrelerindeki artışlar (total kolesterol, LDL, HDL, trigliseritler) ilk olarak kontrollü çift-kör klinik çalışmalarda JAQINUS başlanmasından sonraki birinci ayda değerlendirilmiştir. Gözlenen artışlar ardından stabil seyretmiştir. Kontrollü klinik çalışmalarda çalışmanın başlangıcından sonuna kadar (6-12 ay) olan sürede lipid parametrelerinde ortaya çıkan değişiklikler şu şekilde olmuştur: ortalama LDL değeri JAQINUS 5 mg BID kolunda %14 ve JAQINUS 10 mg BID kolunda %20 artmıştır; ortalama HDL değeri JAQINUS 5 mg BID kolunda %16 ve JAQINUS 10 mg BID kolunda %18 artmıştır; JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda ortalama LDL/HDL oranları ve Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA₁ oranları esasen değişmemiştir.

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

JAQINUS'un doz aşımı ile ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. JAQINUS doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyon belirti ve semptomları açısından izlenmesi tavsiye edilmektedir. Advers reaksiyon görülen hastalara uygun tedavi verilmelidir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ATC kodu: LO4AA29 Selektif Immünoşüpresanlar (henüz tahsis edilmemiştir).

Etki mekanizması:

Tofasitinib, insan genomunda yer alan diğer kinazlara karşı, JAK kinaz ailesine yüksek derecede bir seçiciliği olan, potent, selektif bir inhibitördür.

JAKlar, hematopoez ve immün hücre fonksiyonunun hücrel aktivitelelerini etkilemek için hücre zarının üzerinde sitokin ya da büyüme faktörü-reseptör etkileşimlerinden kaynaklanan sinyallerini ileten intrasellüler enzimlerdir. Sinyal yolunda, JAKlar gen ekspresyonu dahil intrasellüler aktiviteyi ayarlayan Sinyal Transdüser ve Transkripsiyon Aktivatörlerini (STATs) fosforlar ve aktive eder. Tofasitinib, STAT'ların fosforlanmasını ve aktive olmasını önler. Kinaz analizlerinde, tofasitinib, JAK1, JAK2, JAK3'ü ve daha düşük bir derecede de TyK2'yi inhibe etmektedir. JAK kinazların çiftler halinde sinyal ilettiği hücrel ortamlarda, tofasitinib tercihen, fonksiyonel seçicilik göstererek JAK2 çiftleri üzerinden sinyal ileten reseptörler yerine JAK3 ve/veya JAK1 ile ilişkili heterodimerik reseptörlerin sinyal iletimini inhibe eder. Tofasitinib ile JAK1 ve JAK3'ün inhibisyonu, IL-2, -4, -7, -9, -15 ve -21 dahil olmak üzere çeşitli sitokinlere ait ortak gamma zinciri içeren reseptörler üzerinden gerçekleşen sinyal iletimini bloke eder. Bu sitokinler, lenfosit aktivasyonu, proliferasyonu ve fonksiyonunun ayrılmaz bir parçasıdır ve sinyallerinin inhibisyonu immün yanıtın birden fazla açıdan modülasyonu ile sonuçlanabilir. Buna ek olarak, JAK1 inhibisyonu, IL-6 ve IFN γ gibi diğer bazı pro-inflamatuar sitokinlere ait sinyallerin zayıflaması ile sonuçlanacaktır. Daha yüksek maruziyet ile, JAK2 sinyalinin inhibisyonuna bağlı olarak eritropoietin inhibisyonu, ortaya çıkabilir.

Farmakodinamik etkiler:

JAQINUS tedavisi, dolaşımdaki CD16/56+ doğal öldürücü 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. JAQINUS tedavisi, 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. Bu değişikliklerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Romatoid artrit hastalarına 6 aylık doz sonrası IgG, IgM ve IgA seviyeleri plasebodan düşük olmakla beraber değişiklikler küçüktü ve doz bağımlı değildi.

Romatoid artriti olan hastalarda JAQINUS tedavisini takiben, serum C-reaktif proteini seviyelerinde (CRP) hızlı bir düşüş gözlenmiş ve bu düşüş tedavi boyunca sürdürülmüştür. JAQINUS 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

JAQINUS'un etkililik ve güvenliliği, American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre tanı konmuş >18 yaşındaki aktif romatoid artritli hastaların dahil edildiği beş randomize, çift-kör, çok merkezli klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Randomizasyon sırasında hastaların en az 6 hassas ve 6 şiş eklemi bulunmaktaydı (çalışma II için 4 şiş ve hassas eklem). JAQINUS, bu çalışmalarda, 5 ya da 10 mg BID dozlarında, DMARD'lara yeterli yanıt vermeyen hastalarda monoterapi (çalışma I) olarak ya da DMARD'lar ile birlikte (çalışma II) uygulanmış, ve MTX ile kombinasyon halinde MTX'e yeterli yanıt vermeyen

(çalışma III ve çalışma IV) ya da en az bir onaylı TNF-inhibitörü biyolojik ajana yetersiz yanıt veren ya da intolerans gösteren (çalışma V) hastalarda kullanılmıştır.

Çalışma I, DMARD'a (non-biyolojik ya da biyolojik) karşı yetersiz yanıtı bulunan orta derece ya da şiddetli romatoid artriti bulunan 610 hastaya JAQINUS 5 ya da 10 mg BID ya da plasebo verilen 6 aylık bir monoterapi çalışması olarak gerçekleştirilmiştir. 3. ay vizitinde, plasebo tedavisine randomize edilmiş tüm hastalar kör bir şekilde daha önceden belirlenmiş olan JAQINUS 5 ya da 10 mg BID tedavisine geçmiştir. 3. aydaki birincil sonlanım noktaları, ACR20 yanıtı veren hasta oranı, Health Assessment Questionnaire-Disability Index'indeki (HAQ-DI) (Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik İndeksi) değişiklikler ve Hastalık Aktivite Skoru DAS28-4 (ESR) oranları < 2.6 olmuştur.

Çalışma II, non-biyolojik DMARD'a yetersiz yanıt veren orta derece ya da şiddetli romatoid artriti bulunan 792 hastaya halen kullandıkları DMARD tedavisine ek olarak (azatiyoprin ya da siklosporin gibi potent immünosupresif tedaviler hariç) JAQINUS 5 ya da 10 mg BID ya da plasebo verilen 12 ay süreli bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. 3. ay vizitinde, yanıt vermeyen hastalar kör bir şekilde daha önceden belirlenmiş olan JAQINUS 5 ya da 10 mg BID tedavisine geçmiştir. 6. ayın sonunda, tüm plasebo hastaları, kör bir şekilde daha önceden belirlenmiş JAQINUS tedavilerinden birine geçmiştir. Birincil sonlanım noktaları, 6. ayda ACR20 yanıtı veren hastaların oranı, 3. aydaki HAQ-DI'deki değişiklikler ve 6. ay sonunda 2.6'dan düşük DAS28-4 (ESR) oranları olmuştur.

Çalışma III, MTX'e yetersiz yanıt veren orta derece ya da şiddetli romatoid artriti bulunan 717 hastanın dahil edildiği 12 ay süreli bir çalışmadır. Hastalara halen kullandıkları MTX tedavisine ek olarak JAQINUS 5 ya da 10 mg BID, iki haftada bir subkutan olarak adalimumab ya da plasebo verilmiştir. Plasebo hastaları çalışma II'dekine benzer şekilde diğer gruplara alınmıştır. Birincil sonlanım noktaları, 6. ayda ACR20 yanıtı veren hastaların oranı, 3. aydaki HAQ-DI ve 6. ay sonunda 2.6'dan düşük DAS28-4 (ESR) oranları olmuştur.

Çalışma IV, MTX'e yetersiz yanıt veren orta derece ya da şiddetli romatoid artriti olan 797 hastanın halen kullandıkları MTX'e ek olarak JAQINUS 5 ya da 10 mg BID ya da plasebo aldığı 1. yılsonunda planlanmış bir analizi bulunan 2 yıl süreli bir çalışmadır. Plasebo hastaları, çalışma II'dekine benzer şekilde diğer gruplara alınmıştır. Birincil sonlanım noktaları, 6. ayda ACR20 yanıtı veren hastaların oranı, 6. ayda ortalama modifiye van der Heijde Total Sharp Skoru'nda (mTSS) başlangıca göre gözlenen değişiklik, 3. aydaki HAQ-DI ve 6. ay sonunda 2.6'dan düşük DAS28-4 (ESR) oranları olmuştur.

Çalışma V, en az bir onaylı TNF inhibitörü biyolojik ajana yetersiz yanıt veren orta derece ya da şiddetli romatoid artriti bulunan 399 hastaya halen kullandıkları MTX'e ek olarak JAQINUS 5 ya da 10 mg BID ya da plasebo uygulanan 6 ay süreli bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. 3. aydaki vizitte, tüm plasebo hastaları, kör bir şekilde daha önceden belirlenmiş JAQINUS tedavilerinden birine geçmiştir. 3. aydaki birincil sonlanım noktaları, ACR20 yanıtı veren hastaların oranı, HAQ-DI ve 2.6'dan düşük DAS28-4 (ESR) oranları olmuştur.

Çalışma VI; 5 mg veya 10 mg BID JAQINUS veya 8 hafta boyunca 20 mg'a kadar titre edilen MTX alan orta ila şiddetli aktif romatoid artriti olan MTX kullanmamış 952 hastada planlanmış birinci yıl analizleri yapılmış iki yıllık bir monoterapi çalışmasıdır. Birincil sonlanım noktaları 6. ayda ayda ortalama modifiye van der Heijde Total Sharp Skoru'nda (mTSS) başlangıca göre gözlenen değişiklik ve 6. ayda ACR20 yanıtı veren hastaların oranı olmuştur.

Klinik yanıt:

Çalışma I, IV ve V'te JAQINUS tedavisi alan hastaların ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıtı yüzdeleri, tablo 4'te gösterilmektedir. Tüm çalışmalarda, 5 ya da 10 mg BID JAQINUS ile

tedavi edilen hastaların 3 ve 6. aylardaki ACR 20, ACR50 ve ACR70 yanıt oranları plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha anlamlı olmuştur.

Çalışma I, II ve V'te, plasebo ile karşılaştırıldığında ACR20 yanıt oranındaki iyileşme, 2 hafta içinde gözlenmiştir. Çalışma II, III ve IV'te, ACR yanıt oranları JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda 12 aya kadar muhafaza edilmiştir. ACR yanıtı, devam eden açık etiketli uzatma çalışmalarında 3 yıl boyunca muhafaza edilmiştir.

Çalışmaların 3 aylık (çalışma I ve V) ve 6 aylık (çalışma II, III ve IV) kontrollü bölümleri süresince, 10 mg BID JAQINUS ile tedavi edilen hastaların yanıt oranları 5 mg BID ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olmuştur. Çalışma III'te, Birincil sonlanım noktaları, 6. ayda ACR20 yanıtı veren hastaların oranı, 3. aydaki HAQ-DI değişimi ve 6. ay sonunda 2.6'dan düşük DAS28-4 (ESR) oranları olmuştur Bu birincil sonlanım noktaları için elde edilen değerler 5 mg BID JAQINUS, 10 mg BID JAQINUS, iki haftada bir subkutan olarak verilen adalimumab 40 mg ve plasebo grupları için sırasıyla %51.5, 52.6, 47.2 and 28.3; -0.55, -0.61, -0.49 ve -0.24; ve %6.2, 12.5, 6.7 ve 1.1 olmuştur. 6. aydaki ACR70 yanıt oranları, 5 mg BID ve 10 mg BID JAQINUS grupları için adalimumab grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla olmuştur (sırasıyla %19.9, 21.9 ve 9.1).

Tedavi etkisi, hastalarda, romatoid faktör pozitifliği, yaş, cinsiyet, ırk, daha önceki tedavilerin sayısı ya da hastalık durumundan bağımsız olarak benzer olmuştur. Etki başlangıcı hızlı olmuş (çalışma I, II ve V'te 2 hafta kadar erken) ve yanıt miktarı da tedavi süresince artmaya devam etmiştir. 5 mg ya da 10 mg BID JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda, genel ACR yanıtı ile benzer şekilde, ACR yanıtının her bir bileşeninde; (hassas ve şiş eklem sayısı, hasta ve hekim global değerlendirmesi, engellilik indeks skorları, ağrı değerlendirmesi ve CRP dahil olmak üzere), tüm çalışmalarda plasebo artı MTX ya da diğer DMARD'ların uygulandığı hastalar ile karşılaştırıldığında başlangıca göre tutarlı bir şekilde iyileşme göstermiştir,

Faz 3 çalışmalarındaki hastaların, başlangıçtaki ortalama Hastalık Aktivite Skoru (DAS28-4 (ESR)) 6.1–6.7 olmuştur. 3. ayda 5 mg ve 10 mg JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda DAS28-4 (ESR) değerlerinde başlangıca göre düşüş miktarı, (ortalama iyileşme) sırasıyla 1.8–2.0 ve 1.9–2.2 olmuştur ve plasebo grubunda yer alan hastalar ile karşılaştırıldığında (0.7–1.1) bu düşüşler anlamlıdır. Çalışma II, III ve IV'te 6. ayda DAS28 klinik remisyonuna (DAS28-4 (ESR) < 2.6) erişen hastaların oranı, plasebo hastaları (%1–3) ile karşılaştırıldığında 5 mg ve 10 mg JAQINUS alan hastalarda (sırasıyla %6–9 ve %13–16) anlamlı ölçüde daha yüksek olmuştur. Çalışma III'te, 6. ayda adalimumab ile JAQINUS 5 mg BID ve 10 mg BID için DAS28-4 (ESR) <2.6'ya erişen hasta yüzdeleri benzer olmuştur.

Faz 3 çalışmalarının toplu analizinde, 10 mg BID dozu, birden fazla belirti ve semptom ölçütünde 5 mg BID dozu ile karşılaştırıldığında daha fazla fayda sağlamıştır: başlangıca göre iyileşme (ACR20, ACR50, ve ACR70 yanıt oranları), DAS28 değerinde başlangıca göre ortalama değişim ve hedeflenen hastalık aktivite seviyesine ulaşılması (DAS28-4 (ESR) < 2.6 ya da ≤ 3.2). 10 mg BID dozu, ACR70 yanıt oranları ve DAS28-4 (ESR) < 2.6 değerine erişim gibi elde edilmesi daha zor yanıtlar için de 5 mg BID dozuna göre daha fazla fayda sağlamıştır.

Tablo 4: ACR Yanıtı Elde Edilen Hastaların Oranı

	Hasta Yüzdesi								
	Monoterapi ^f			MTX'e Yetersiz Yanıt Verenler ^d			TNF İnhibitörüne Yetersiz Yanıt Verenler ^e		
	Çalışma I			Çalışma IV			Çalışma V		
Yanıt Oranı ^a	PBO	JAQINUS 5 mg BID	JAQINUS 10 mg BID	PBO + MTX	JAQINU S 5 mg BID + MTX	JAQINU S 10 mg BID + MTX	PBO	JAQINU S 5 mg BID + MTX	JAQINUS 10 mg BID + MTX ^f
	N=122	N=243	N=245	N=160	N=321	N=316	N=132	N=133	N=134
ACR20									
3 Ay	%26	%59	%65	%27	%55	%67	%24	%41	%48
6 Ay	NA ^b	%69	%70	%25	%50	%62	NA	%51	%54
ACR50									
3 Ay	%12	%31	%36	%8	%29	%37	%8	%26	%28
6 Ay	NA	%42	%46	%9	%32	%44	NA	%37	%30
ACR70									
3 Ay	%6	%15	%20	%3	%11	%17	%2	%14	%10
6 Ay	NA	%22	%29	%1	%14	%23	NA	%16	%16

^a Yanıt oranı: Randomize edilmiş ve tedavi edilmiş hastaların sayısıdır

^b NA=Geçerli değildir: Plasebo grubundaki hastaların tofasitinib gruplarına randomize edilmesi nedeni ile Çalışma I ve V'de plasebo tedavisi için 3 aydan fazla veri bulunmadığından geçerli değildir

^c Yetersiz yanıt: Biyolojik veya konvansiyonel DMARD'lardan en az birine karşı etki kaybı veya toksisite gelişimi

^d MTX'e yetersiz yanıt: Çalışmaya girme kriterlerine uyacak hastalık aktivite düzeyine sahip olmak olarak tanımlanmıştır.

^e En az bir TNF inhibitörüne karşı etki kaybı ve/veya intolerans nedeni ile yetersiz yanıt

^f JAQINUS'un önerilen dozu günde iki kez 5 mg'dır.

Çalışma IV için ACR yanıt kriterleri bileşenlerinin sonuçları, Tablo 5'te gösterilmektedir. Çalışma I, II, III, V ve VI'da da benzer sonuçlar gözlenmiştir.

Tablo 5: 3. Aylarda ACR Yanıtı Bileşenler

	Çalışma IV					
	JAQINUS 5 mg BID + MTX N=321		JAQINUS 10 mg BID + MTX N=316		Plasebo + MTX N=160	
Bileşen (ortalama) ^a	Başlangıç	3. Ay ^a	Başlangıç	3. Ay ^a	Başlangıç	3. Ay ^a
Hassas eklem sayısı (0-68)	24	13	23	10	23	18
Şiş eklem sayısı (0-66)	14	6	14	6	14	10
Ağrı ^b	58	34	58	29	55	47
Hasta global değerlendirme ^b	58	35	57	29	54	47
Engellilik indeksi (HAQ-DI) ^c	1.41	0.99	1.40	0.84	1.32	1.19
Hekim global değerlendirme ^b	59	30	58	24	56	43
CRP (mg/L)	15.3	7.1	17.1	4.4	13.7	14.6

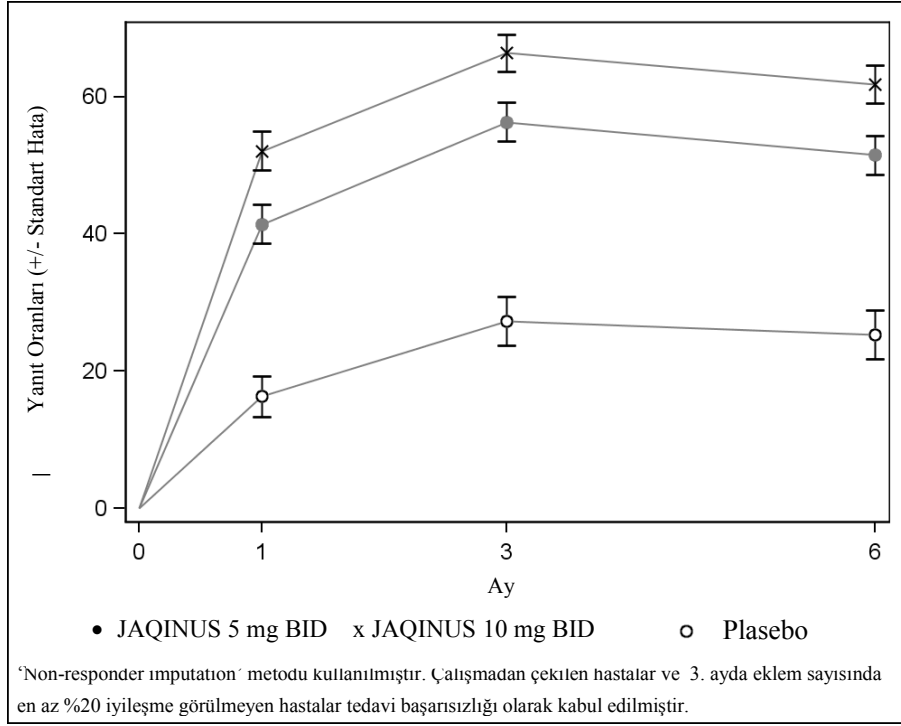
^a Gösterilen veri 3. aydaki ortalama (standart sapma).

^b Görsel analog ölçek: 0 = en iyi, 100 = en kötü

^c Sağlık Değerlendirme Anketi Kısıtlılık İndeksi: 0 = en iyi, 3 = en kötü; 20 soru; kategoriler: giyinme ve kendine bakım, kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, erişme, kavrama ve normal günlük aktiviteler

^d JAQINUS'un önerilen dozu günde iki kez 5 mg'dır.

Çalışma IV'te vizitlere göre ACR20 yanıtı veren hastaların yüzdesi, Şekil 1'de gösterilmektedir. Çalışma I, II, III, V ve VI'da da benzer yanıtlar gözlenmiştir.



ŞEKİL 1: Çalışma IV'te Vizitlere Göre ACR20 Yanıtı Veren Hasta Yüzdesi

Radyografik Yanıt

JAQINUS'un yapısal eklem hasarı üzerine etkisini değerlendirmek için iki çalışma yapılmıştır.

Çalışma IV ve VI'da, yapısal eklem hasarındaki ilerleme radyografik olarak değerlendirilmiş ve 6 ve 12. ayda mTSS skoru ve bu skorun bileşenleri olan, erozyon skoru ve eklem aralığı daralması (JSN) skorundaki değişim olarak ifade edilmiştir. Başlangıçtan 6. aya kadar olan sonuçlar Tablo 6'da gösterilmektedir. Radyografik ilerleme olmayan (mTSS skorundaki değişim 0'dan küçük veya eşit) hastaların oranı da ayrıca değerlendirilmiştir.

Çalışma IV'de JAQINUS 10 mg BID ile MTX kullanımı; plasebo ile MTX kullanımına kıyasla 6. ayda yapısal hasardaki ilerlemeyi azaltmıştır. JAQINUS 5 mg BID verildiğinde yapısal hasarın ortalama ilerlemesinde benzer etkiler göstermiştir (istatistiki olarak anlamlı değildir). Bu sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir. Erozyon ve JSN skorunun analizi genel sonuçlar ile tutarlı bulunmuştur.

Plasebo ve MTX grubunda; hastaların %74'ünde 6. ayda radyografik ilerleme gözlenmezken; JAQINUS ve MTX 5 ve 10 mg BID ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %84 ve %79'unda ilerleme gözlenmemiştir.

Çalışma VI'da JAQINUS monoterapisi MTX ile karşılaştırıldığında Tablo 6'da gösterildiği gibi 6. ve 12. aylarda yapısal hasarın ilerlemesini inhibe etmiştir. Erozyon ve JSN skorunun analizi genel sonuçlar ile tutarlı bulunmuştur.

MTX grubunda; hastaların %55'inde 6. ayda radyografik ilerleme gözlenmezken; JAQINUS 5 ve 10 mg BID ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %73 ve %77'sinde ilerleme gözlenmemiştir.

Başlangıçtan 6. aya kadar olan sonuçlar Tablo 6’da gösterilmektedir.

JAQINUS 10 mg BID, 6. ve 12. aylarda plasebo artı MTX kombinasyonu ile karşılaştırıldığında yapısal hasarın ilerlemesini önlemiştir. 5 mg BID dozunda verildiğinde JAQINUS, 6. ve 12. aylarda yapısal hasarın ortalama ilerleyişi üzerinde benzer etkiler göstermiştir (istatistiksel olarak anlamlı değil). 6. ve 12. aylarda radyografik ilerlemesi olmayan hastaların oranı (mTSS’de başlangıçtan ≤ 0.5 birim ilerleme olarak tanımlanan), plasebo ile karşılaştırıldığında JAQINUS 5 mg ve 10 mg BID gruplarında anlamlı ölçüde daha yüksek olmuştur.

Tablo 6: Çalışma IV’te Başlangıçtan 6. Aya Kadar Ortalama Radyografik Değişiklik

6. Ay*	Plasebo + MTX N=139	JAQINUS 5 mg BID + MTX N=277	JAQINUS 10 mg BID + MTX N=290
Total Sharp Skoru Ortalama (SE)	0.47 (0.16)	0.12 (0.12)	0.06 (0.11)
Ortalama Fark** (%95 CI)		-0.34 (-0.73, 0.04)	-0.40 (-0.79, -0.02)
Erozyon skoru, Ortalama (SE)	0.15 (0.08)	0.06 (0.05)	0.02 (0.05)
Ortalama fark** (%95 CI)		-0.09 (-0.27, 0.09)	-0.13 (-0.31, 0.05)
JSN skoru Ortalama (SE)	0.31 (0.13)	0.06 (0.09)	0.04 (0.09)
Ortalama fark** (%95 CI)		-0.26 (-0.57, 0.05)	-0.28 (-0.58, 0.03)
Radyografik ilerleme olmayan hastalar (%)***	77.7	88.81	86.9
Ortalama fark** (%95 CI)		11.11 (3.25, 18.96)	9.19 (1.26, 17.13)

*6. ay analizinde, etkin tedaviye geçiş, tedaviden çekilme ya da takipten çıkma sonrasında doğrusal ekstrapolasyon uygulanmaktadır.

**En küçük kareler ortalaması’ değerleri arasındaki fark; (JAQINUS + MTX) – (Plasebo + MTX)

SE = standart hata. %95 CI=%95 güven aralığı

*** İlerleme olmaması; mTSS’de ≤ 0.5 birim değişim olarak tanımlanmıştır

Fiziksel fonksiyon yanıtı ve sağlık ile ilişkili (yaşam kalitesi) sonuçlar

Fiziksel fonksiyondaki iyileşmeler, HAQ-DI ile ölçülmüştür. JAQINUS 5 ve 10 mg BID alan hastalarda, 3. ay (çalışma I, II, III ve V) ve 6. ayda (çalışma II ve III) fiziksel fonksiyonlarda başlangıca göre gözlenen iyileşme plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla olmuştur. Çalışma I ve II’de, JAQINUS 5 ve 10 mg BID ile tedavi edilen hastalarda, 2. hafta kadar erken bir sürede plaseboya göre anlamlı ölçüde daha fazla fiziksel fonksiyon iyileşmesi görülmüştür. Çalışma III’te, JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda ortalama HAQ-DI iyileşmeleri 12 aya kadar muhafaza edilmiştir. Devam eden açık etiketli uzatma çalışmalarında HAQ-DI iyileşmeleri 36 ay boyunca muhafaza edilmiştir. 3. ay sonunda HAQ-DI değerlerinde gözlenen düşüşler, tofasitinib 5 mg BID alan hastalarda adalimumab ile benzer, 10 mg BID grubundaki hastalarda ise adalimumaba göre anlamlı olarak daha fazladır.

Sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi, 5 çalışmanın tamamında Short Form Health Survey (SF-36) (Kısa Form 36 - Sağlık Anketi) ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, JAQINUS 10 mg BID alan hastalar, SF-36’nın her 8 alanında ve ayrıca Physical Component Summary (PCS) (Fiziksel Bileşen Özeti) ve Mental Component Summary’de (MCS) (Mental Bileşen Özeti) 3.

ayda plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla iyileşme göstermişlerdir. JAQINUS ile tedavi edilen her iki grupta da, çalışma I, IV ve V'te 3. ayda 8 alanın tümünde ve ayrıca PCS ve MCS'de başlangıca göre gerçekleşen iyileşme plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla olmuştur. Çalışma III ve IV'te, ortalama SF-36 iyileşmeleri, JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda 12 aya kadar muhafaza edilmiştir.

Yorgunluk hissinde azalma, tüm çalışmalarda 3. ayda Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) (Kronik Hastalık Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirmesi-Yorgunluk) skalası yoluyla değerlendirilmiştir. JAQINUS 5 ve 10 mg BID alan hastalarda, 5 çalışmanın tamamında başlangıca göre yorgunluk hissinde azalma, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde daha fazla olmuştur. Çalışma III ve IV'de, ortalama FACIT-F iyileşmeleri, JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda 12 aya kadar muhafaza edilmiştir.

Uyku iyileşmeleri, tüm çalışmalarda 3. ayda Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep) ölçümünün Sleep Problems Index (Uyku Sorunları İndeksi) I ve II özet skalaları kullanılarak değerlendirilmiştir. JAQINUS 5 ve 10 mg BID alan hastalarda, çalışma II, III ve IV'te her iki skalada başlangıca göre gerçekleşen iyileşme plaseboya göre anlamlı ölçüde daha fazla olmuştur. Çalışma III ve IV'te, her iki skaladaki ortalama iyileşmeler, JAQINUS ile tedavi edilen hastalarda 12 aya kadar muhafaza edilmiştir.

Verimlilik artışı, tüm çalışmalarda 3. ayda Work Limitations Questionnaire (WLQ) (Çalışma Kısıtlılıkları Anketi) skalası kullanılarak değerlendirilmiştir. JAQINUS 10 mg BID alan hastalarda, Çalışma III, IV ve V'te Overall Output Summary Scale'de (Genel Sonuç Özet Skalası) başlangıca göre gözlenen iyileşme plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde daha fazla olmuştur. Çalışma III ve IV'te, ortalama Genel Sonuç (Overall Output) iyileşmeleri, JAQINUS 10 mg BID ile tedavi edilen hastalarda 12 aya kadar muhafaza edilmiştir.

Sağlık ile ilgili diğer sonuçlar

Genel sağlık durumu Short Form Health Survey (SF-36) (Kısa Form 36 - Sağlık Anketi) ile değerlendirilmiştir. Çalışma I, IV ve V'te, günde iki kez JAQINUS 5 mg veya günde iki kez JAQINUS 10 mg alan hastalar 3. ayda plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca göre Physical Component Summary (PCS) (Fiziksel Bileşen Özeti) ve Mental Component Summary'de (MCS) (Mental Bileşen Özeti) ve SF-36'nın 8 alanının tümünde daha fazla gelişme göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tofasitinibin farmakokinetik (PK) profili, hızlı emilim (tepe plazma konsantrasyonlarına 0.5-1 saat içinde erişilmektedir), hızlı eliminasyon (~3 saatlik yarı ömür) ve sistemik maruziyette doz ile orantılı artışlar ile karakterizedir. BID 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. JAQINUS'un, yüksek yağ içerikli bir yemek ile birlikte alınması, EAA'da herhangi bir değişiklik yaratmazken C_{maks} 'ı %32 oranında azaltmıştır. Klinik çalışmalarda, tofasitinib yemekten bağımsız olarak uygulanmıştır.

Dağılım

İntravenöz uygulamadan sonra, dağılım hacmi 87 L'dir. Tofasitinibin protein bağlanma oranı ~%40'dır. Tofasitinib, ağırlıklı olarak albumine bağlanmaktadır ve α 1-asit glikoproteine

bağlanıyor gibi görünmemektedir. Ayrıca alyuvarlar ve plazma arasında eşit olarak dağılmaktadır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon

Tofasitinib için klerens mekanizmaları, ana ilacın yaklaşık %70'inin hepatik metabolizasyon ile ve %30'unun böbrek yoluyla atılması şeklindedir. Tofasitinib, ana olarak CYP3A4 ile metabolize edilir, CYP2C19'un minör bir katkısı vardır. Bir radyoaktif işaretleme çalışmasında, toplam radyoaktivitenin %65'inden fazlası değişmemiş ilaca; geri kalan %35'i her biri %8'den az radyoaktiviteye sahip olan 8 metabolite ait bulunmuştur. Tofasitinibin farmakolojik etkinliği, ana moleküle atfedilmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Tofasitinibin farmakokinetiği dozla ilişkili olarak doğrusaldır

Hastalarda karakteristik özellikler:

RA hastalarında farmakokinetik

RA hastalarındaki popülasyon PK analizi, aşırı uçlarda yer alan vücut ağırlıklarında (40 kg ila 140 kg) tofasitinibin sistemik maruziyetinin (EAA), 70 kg ağırlığındaki bir hastada gözlenen ile benzer olduğunu göstermiştir. Yaşlı hastalarda (80 yaş), EAA'nın, ortalama yaşı 55 olan hasta grubuna göre <%5 daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda EAA'nın erkeklere göre %7 oranında daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. Mevcut veriler ayrıca, beyaz ırk, siyah ırk ve Asyalılar arasında tofasitinib EAA açısından majör farklılıklar (\leq %5) olmadığını göstermiştir. Vücut ağırlığı ve dağılım hacmi arasında yaklaşık olarak doğrusal bir ilişki gözlenmiştir ve bu da vücut ağırlığı daha az olan hastalarda daha yüksek bir tepe konsantrasyonu (C_{maks}) ve daha düşük bir vadi konsantrasyonuna (C_{min}) neden olmaktadır. Bununla birlikte,, bu farkın klinik olarak önemli olmadığı düşünülmektedir. Tofasitinib EAA'sındaki kişiler-arası değişkenliğin (% varyasyon katsayısı), yaklaşık %27 olduğu tahmin edilmektedir.

Böbrek yetmezliği

Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla %37, %43 ve %123 oranında artmış EAA değerleri gözlenmiştir. (bakınız bölüm 4.2). Son evre böbrek yetmezliği olan gönüllülerde, diyalizin tofasitinib toplam klirensine katkısı göreceli olarak az olmuştur.

Karaciğer yetmezliği

Hafif ve orta derece karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında sırasıyla %3 ve %65 oranında artmış EAA değerleri gözlenmiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde yürütülmüş çalışma yoktur. (bakınız bölüm 4.2).

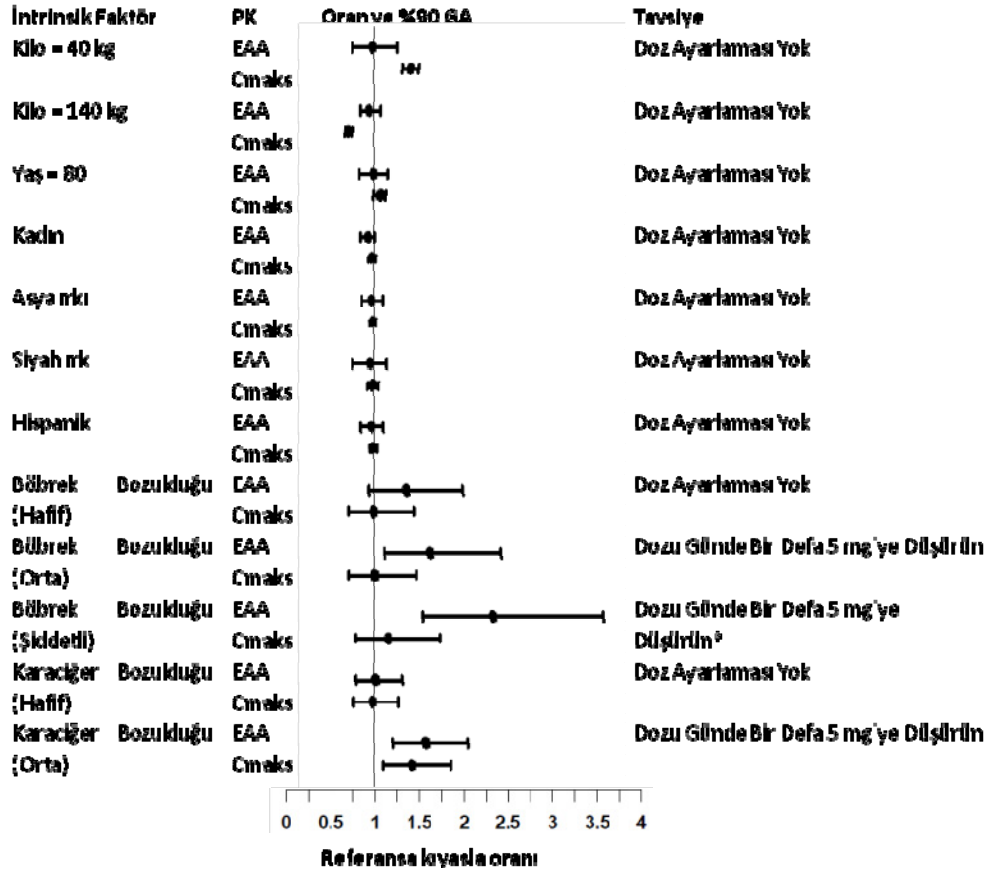
Pediyatrik popülasyon

Tofasitinibin pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği, güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Özel popülasyonlar

Böbrek ve karaciğer yetmezliği ve diğer intrinsik faktörlerin tofasitinibin farmakokinetiği üzerine etkisi Şekil 2'de verilmektedir.

Şekil 2: İntrensik Faktörlerin Tofasitinibin Farmakokinetiği Üzerindeki Etkisi



* Diyalizden sonra hastalara takviye doz verilmesi gerekmez.

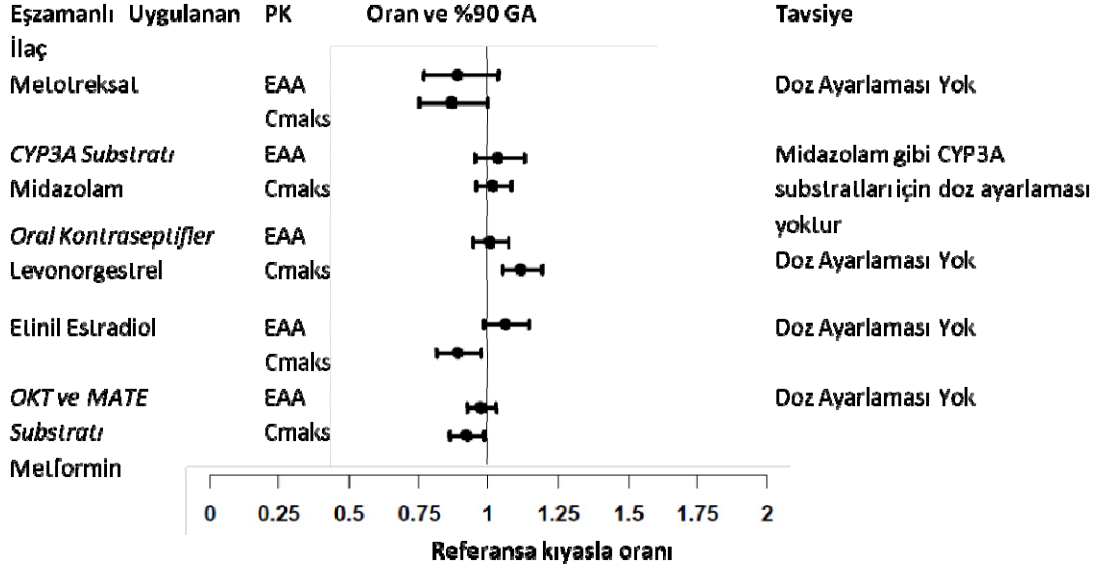
Kilo, yaş, cinsiyet ve ırk karşılaştırmalarına ilişkin referans değerleri sırasıyla 70 kg, 55 yaş, erkek ve beyazdır. Böbrek ve karaciğer bozukluğu verilerine ilişkin referans grupları normal böbrek ve karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülerden oluşur.

İlaç Etkileşimleri

JAQINUS'un Diğer İlaçların Farmakokinetiğini Etkileme Potansiyeli

JAQINUS uygulamasını takiben eşzamanlı şekilde uygulanacak olan ilaçlara ilişkin dozaj önerileri Şekil 3'de gösterilmektedir.

Şekil 3. JAQINUS'un Diğer İlaçların Farmakokinetiği Üzerindeki Etkisi

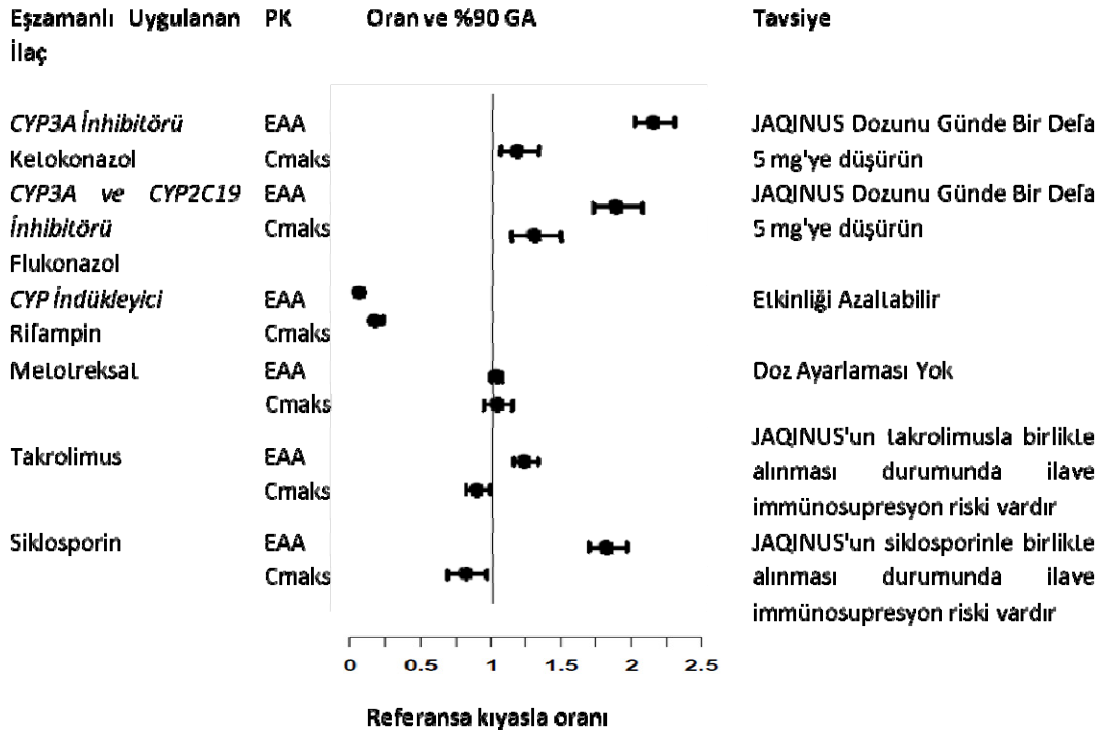


Not: Referans grubuna yalnızca eşzamanlı ilaç uygulanmıştır; OKT = Organik Katyonik Transporter; MATE = Çoklu İlaç ve Toksik Madde Ekstrüzyonu

Diğer İlaçların Tofasitinibin Farmakokinetiğini Etkileme Potansiyeli

Tofasitinib CYP3A4 tarafından metabolize edildiğinden, CYP3A4'ü inhibe eden ya da indükleyen ilaçlarla etkileşim olasıdır. Tek başına CYP2C19'u ya da P-glikoproteini inhibe eden maddelerin tofasitinibin farmakokinetiğini önemli düzeyde değiştirmesi olası değildir. JAQINUS'un CYP inhibitörleriyle ya da indükleyicileriyle birlikte uygulanmasına ilişkin dozaj önerileri Şekil 4'te gösterilmektedir.

Şekil 4. Diğer İlaçların JAQINUS'un Farmakokinetiği Üzerindeki Etkisi



Not: Referans grubuna yalnızca tofasitinib uygulanmıştır

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan çalışmalarda, immün ve hematopoietik sistemler üzerinde tofasitinibin farmakolojik özellikleri (JAK inhibisyonu) ile ilişkilendirilen etkiler gözlenmiştir. Klinik ile ilişkilendirilebilecek dozlarda, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve lenfoma gibi immünosupresyondan kaynaklanan ikincil etkiler görülmüştür. İnsanlara uygulanan dozların oldukça üzerinde olan dozlar ile ortaya çıkan diğer bulgular arasında karaciğer ve gastrointestinal sistemler üzerindeki etkiler yer almıştır.

5 mg/kg BID dozunda tofasitinib uygulanan 8 yetişkin maymunun 3'ünde lenfoma gözlenirken 14 juvenil maymunun hiçbirinde lenfoma gözlenmemiştir. Lenfomalar için NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (Hiç Advers Etki Gözlenmeyen Seviye), 1 mg/kg BID olmuştur. 1mg/kg BID dozundaki bağlı olmayan ilaç EAA'sı, 341 ng•h/mL olmuştur, bu da 10 mg BID dozundaki bağlı olmayan ilaç EAA'nın yaklaşık yarısıdır ve insanlarda 5 mg BID'deki bağlı olmayan ilaç EAA ile benzerdir.

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

Tofasitinibin karsinojenik potansiyeli, 6 ay süreli rasH2 transjenik fare ve 2 yıl süreli sıçan karsinojenite çalışmalarında değerlendirilmiştir. Tofasitinib, farelerde 200 mg/kg/gün dozuna kadar karsinojenik olmamıştır (bu doz ile bağlı olmayan ilaç EAA'sı, insanda 10 mg BID dozu ile gözlenen EAA'nın ~19 katıdır.).

Sprague-Dawley sıçanlarında yapılan 24 aylık oral karsinojenisite çalışmasında, tofasitinib 30 mg/kg/gün dozuna eşit veya daha yüksek dozlarda (EAA değerlendirmesinde, maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 42 katı maruziyet seviyesinde) benign Leydig hücre tümörleri, hibernomalar (kahverengi yağ dokusunun malignitesi) ve benign timomalara yol açmıştır.

Tofasitinibin sıçan ve tavşanlarda teratojenik olduğu ve sıçanlarda dişi fertilitesi, doğumu ve perinatal/postnatal gelişim üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir Tofasitinibin, erkek fertilitesi, sperm motilitesi ya da sperm konsantrasyonu üzerinde etkisi olmamıştır. Tofasitinib emziren sıçanların sütünde salgılanmıştır.

Çevresel Risk Değerlendirmesi (ERA)

Geçerli değil

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Film Kaplama: Opadry® II Beyaz (33G28523) aşağıdakileri içermektedir:

HPMC 2910 /Hipromelloz 6cP
Titanyum dioksit
Laktoz monohidrat
Makrogol/PEG3350
Triasetin (gliserol triasetat)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız
Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

56 film kaplı tablet içeren folyo / folyo blisterleri.

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

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy/İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Fax.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2014/464

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29/05/2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ