LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 5 mg tofasitinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 59,44 mg laktoosia.

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 10 mg tofasitinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 118,88 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 7,9 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”JKI 5”.

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen, pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 9,5 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja toiselle puolelle ”JKI 10”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Tofasitinibi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle (DMARD) tai jotka eivät siedä niitä (ks. kohta 5.1). Tofasitinibi voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Nivelpsoriaasi

Tofasitinibi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD) tai jotka eivät ole sietäneet sellaista hoitoa (ks. kohta 5.1).

Selkärankareuma

Tofasitinibi on tarkoitettu aktiivisen selkärankareuman (ankyloiva spondyliitti, AS) hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen hoitoon.

Haavainen paksusuolitulehdus

Tofasitinibi on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta, joiden vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä (ks. kohta 5.1).

Juveniili idiopaattinen artriitti (JIA)

Tofasitinibi on tarkoitettu aktiivisen idiopaattisen juveniilin polyartriitin (reumatekijäpositiivinen [RF+] tai reumatekijänegatiivinen [RF-]) ja laajeneva oligoartriitti), ja lasten psoriaasiartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD).

Tofasitinibi voidaan antaa yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa tai monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata tofasitinibin käyttöaiheina olevien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Annostus

Nivelreuma ja nivelpsoriaasi

Suositusannos, jota ei pidä ylittää, on 5 mg kalvopäällysteisiä tabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos valmistetta käytetään yhdessä MTX:n kanssa.

Tietoja siirtymisestä kalvopäällysteisistä tofasitinibitableteista tofasitinibi-depottabletteihin ja päinvastoin annetaan taulukossa 1.

Taulukko 1: Siirtyminen kalvopäällysteisistä tofasitinibitableteista tofasitinibi-depottabletteihin ja päinvastoin

Siirtyminen 5 mg:n kalvopäällysteisistä tofasitinibitableteista 11 mg:n tofasitinibi-depottabletteihin ja päinvastoin[a]	Kahdesti vuorokaudessa otettavasta hoidosta 5 mg:n kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla voidaan siirtyä kerran vuorokaudessa otettavaan 11 mg tofasitinibi-depottablettihoitoon ja päinvastoin seuraavana päivänä siitä, kun potilas on saanut kumman tahansa tabletin viimeisen annoksen.

[a] Kohdassa 5.2 verrataan depottabletin ja kalvopäällysteisen tabletin farmakokinetiikkaa.

Selkärankareuma

Suositusannos on 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Induktiohoito
Suositusannos induktiohoitoon on 10 mg suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa 8 viikon ajan.

Jos potilas ei saa riittävää hyötyä hoidosta 8. hoitoviikkoon mennessä, induktioannosta 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa voidaan jatkaa vielä toiset 8 viikkoa (yhteensä 16 viikkoa), minkä jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla ei todeta hoidosta hyötyä 16. hoitoviikkoon mennessä, tofasitinibi-induktiohoito pitää lopettaa.

Ylläpitohoito
Suositusannos ylläpitohoitoon on 5 mg tofasitinibia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei ole suurentunutta laskimotromboembolian riskiä (ks. kohta 4.4), voidaan harkita 10 mg:n tofasitinibiannosta suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, jos potilaan vaste 5 mg:n tofasitinibiannokseen kaksi kertaa vuorokaudessa heikkenee ja jos haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytettyihin muihin hoitovaihtoehtoihin, kuten hoitoon tuumorinekroositekijän estäjillä (TNF:n estäjillä), ei ole saatu vastetta. Ylläpitohoidon 10 mg:n tofasitinibiannoksilla kaksi kertaa vuorokaudessa on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Vasteen ylläpitämiseen on käytettävä pienintä tarvittavaa tehokasta annosta.

Jos potilas on saanut vasteen tofasitinibihoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan hoitokäytännön mukaisesti pienentää tai kortikosteroidihoito lopettaa.

Haavaisen paksusuolitulehduksen uusintahoito
Jos tofasitinibihoito on keskeytetty, hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita. Jos vaste on hävinnyt, voidaan harkita palaamista tofasitinibiannoksen 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa käyttöön. Kliinisissä tutkimuksissa hoito keskeytettiin enimmillään 1 vuoden ajaksi. Hoidon teho voidaan saavuttaa uudelleen 8. hoitoviikkoon mennessä käytettäessä annoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Idiopaattinen juveniili polyartriitti ja lasten psoriaasiartriitti (2–18-vuotiailla lapsilla)

Tofasitinibia voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä MTX:n kanssa.

Kaksivuotiaiden ja vanhempien potilaiden painonmukainen suositusannos:

Taulukko 2: Tofasitinibiannos kaksivuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti ja lasten psoriaasiartriitti

Paino (kg)	Annos
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oraaliliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
20 - < 40	4 mg (4 ml oraaliliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
≥ 40	5 mg (5 ml oraaliliuosta tai 5 mg kalvopäällysteinen tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa

Vähintään 40 kg painavat potilaat, joita hoidetaan tofasitinibioraaliliuoksella (5 ml) kaksi kertaa vuorokaudessa, voivat siirtyä saamaan kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja (5 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Alle 40 kg painavat potilaat eivät voi siirtyä tofasitinibia sisältävästä oraaliliuoshoidosta tablettihoitoon.

Hoidon keskeyttäminen ja lopettaminen aikuisilla ja pediatrisilla potilailla

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, tofasitinibihoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Hoito voi olla tarpeen keskeyttää annosriippuvaisten laboratorioarvojen poikkeamien, kuten lymfopenian, neutropenian ja anemian, hoitamiseksi. Alla olevissa taulukoissa 3, 4 ja 5 on esitetty suositukset hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta laboratorioarvojen poikkeamien vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.4).

Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) on alle 0,75 x 10^9/l.

Taulukko 3. Matala absoluuttinen lymfosyyttimäärä

Matala absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (solumäärä x 10^9/l)	**Suositus**
B-Lymf ≥ 0,75	Annos pidetään ennallaan.
B-Lymf 0,50–0,75	Jos lymfosyyttimäärä pysyy pitkään tällä välillä (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä. Tofasitinibi 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä tofasitinibiannokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tofasitinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Kun **B-Lymf** on yli 0,75, jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
B-Lymf < 0,5	Jos laboratorioarvo varmistuu 7 päivän kuluessa tehdyssä uusintamäärityksessä, hoito on lopetettava.

Hoidon aloittamista ei suositella aikuisille potilaille, joiden absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) on alle 1,0 x 10^9/l. Hoidon aloittamista ei suositella pediatrisille potilaille, joiden absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) on alle 1,2 x 10^9/l.

Taulukko 4. Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä

Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (solumäärä x 10^9/l)	**Suositus**
B-Neut > 1,0	Annos pidetään ennallaan.
B-Neut 0,5–1,0	Jos neutrofiilimäärä pysyy pitkään tällä välillä (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä. Tofasitinibi 10 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden annos on pienennettävä tofasitinibiannokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tofasitinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Kun B-Neut on yli 1,0, jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
B-Neut < 0,5	Jos laboratorioarvo varmistuu 7 päivän kuluessa tehdyssä uusintamäärityksessä, hoito on lopetettava.

Hoidon aloittamista ei suositella aikuisille potilaille, joiden hemoglobiiniarvo on alle 90 g/l. Hoidon aloittamista ei suositella pediatrisille potilaille, joiden hemoglobiiniarvo on alle 100 g/l.

Taulukko 5. Matala hemoglobiiniarvo

Matala hemoblogiiniarvo (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (g/l)	**Suositus**
Laskenut ≤ 20 g/l lähtötasosta ja pitoisuus on ≥ 90 g/l	Annos pidetään ennallaan.
Laskenut > 20 g/l lähtötasosta tai pitoisuus on < 80 g/l (varmistettu uusintamäärityksellä)	Hoito on keskeytettävä, kunnes hemoglobiiniarvo on korjautunut normaaliksi.

Yhteisvaikutukset

Jos potilas käyttää voimakkaita sytokromin P450 (CYP) 3A4 estäjiä (esim. ketokonatsolia) tai jos potilas käyttää samanaikaisesti yhtä tai useampaa lääkevalmistetta, joista aiheutuu sekä CYP3A4:n toiminnan kohtalainen estyminen että CYP2C19:n toiminnan voimakas estyminen (esim. flukonatsoli), tofasitinibin kokonaisvuorokausiannos on pienennettävä puoleen seuraavasti (ks. kohta 4.5):

- Tofasitinibiannos 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kerran vuorokaudessa (aikuiset ja pediatriset potilaat).
- Tofasitinibiannos 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (aikuiset potilaat).

Vain pediatriset potilaat: saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista on havaittavissa 18 viikon kuluessa tofasitinibihoidon aloittamisesta. Hoidon jatkamista on harkittava perusteellisesti, jos potilaalla ei havaita kliinistä paranemista tämän ajan kuluessa.

Hoidon lopettaminen selkärankareumassa

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista on havaittavissa 16 viikon kuluessa tofasitinibihoidon aloittamisesta. Hoidon jatkamista on harkittava perusteellisesti, jos selkärankareumaa sairastavalla potilaalla ei havaita kliinistä paranemista tämän ajan kuluessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät
65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. 75-vuotiaista ja vanhemmista potilaista on vähän tietoja. Katso kohta 4.4, Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Taulukko 6. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

Maksan vajaatoiminnan aste	**Luokitus**	**Eri tablettivahvuuksien annoksen muuttaminen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta**
Lievä	Child–Pugh A	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskivaikea	Child–Pugh B	Annos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).
Vaikea	Child–Pugh C	Tofasitinibia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 7. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

Munuaisten vajaatoiminnan aste	**Kreatiniinipuhdistuma**	**Eri tablettivahvuuksien annoksen muuttaminen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta**
Lievä	50–80 ml/min	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskivaikea	30–49 ml/min	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikea (mukaan lukien hemodialyysia saavat potilaat)	< 30 ml/min	Annos on pienennettävä 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos on pienennettävä 5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella myös hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Tofasitinibin turvallisuutta ja tehoa alle kahden vuoden ikäisten lasten hoidossa, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti ja lasten psoriaasiartriitti, ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tofasitinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa muissa käyttöaiheissa (kuten haavainen paksusuolitulehdus) ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tofasitinibi otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia, tofasitinibitabletit voidaan murskata ja antaa veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tuberkuloosi, vakavat infektiot, kuten sepsis tai opportunisti-infektiot (ks. kohta4.4).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla

Tofasitinibin käyttöön yli 65-vuotiailla potilailla liittyy vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntynyt riski. Näin ollen tofasitinibia tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. lisätietoja jäljempänä kohdasta 4.4 ja kohdasta 5.1).

Samanaikainen käyttö muiden lääkehoitojen kanssa

Tofasitinibia ei ole tutkittu yhdessä biologisten lääkkeiden, kuten TNF:n estäjien, interleukiini-1R:n (IL-1R) estäjien, IL-6R:n estäjien, CD20-antigeenin monoklonaalisten vasta-aineiden, IL-17:n estäjien, IL-12/IL-23:n estäjien, anti-integriinien, selektiivisten kostimulaation modulaattorien ja voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden, kuten atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin, siklosporiinin ja takrolimuusin, kanssa. Näiden samanaikaista käyttöä pitää välttää johtuen voimistuneen immunosuppression ja lisääntyneen infektioriskin mahdollisuudesta.

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa esiintyi haittavaikutuksia enemmän käytettäessä tofasitinibia yhdistelmänä metotreksaatin kanssa kuin käytettäessä tofasitinibia monoterapiana.

Tofasitinibin samanaikaista käyttöä yhdessä fosfodiesteraasi 4:n estäjien kanssa ei ole tutkittu tofasitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Laskimotromboembolia

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on havaittu vakavia laskimotromboembolioita, mukaan lukien keuhkoembolioita (KE), joista osa johti potilaan kuolemaan, sekä syviä laskimotukoksia (SLT). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä satunnaistetussa turvallisuustutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä, tofasitinibilla havaittiin annosriippuvaisesti suurentunut laskimotromboembolian riski verrattuna TNF:n estäjiin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tutkimuksessa tehtiin eksploratiivinen post hoc -analyysi potilaista, joilla oli tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä. Laskimotromboembolioita havaittiin yleisimmin tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla 12 kuukauden hoidon jälkeen D-dimeeripitoisuus oli $\geq$ 2× ULN, kuin niillä, joiden D-dimeeripitoisuus oli < 2× ULN. TNF:n estäjähoitoa saaneilla potilailla tämä havainto ei ollut selkeä. Vähäinen laskimotromboemboliatapahtumien määrä ja rajoitettu D-dimeeritestien saatavuus (tutkittiin ainoastaan tutkimuksen alussa, 12 kuukauden kohdalla ja tutkimuksen lopussa) rajoittavat näiden tulosten tulkintaa. Potilailla, joilla ei ollut

laskimotromboemboliaa tutkimuksen aikana, keskimääräiset D-dimeeritasot olivat merkittävästi alhaisempia 12 hoitokuukauden kohdalla verrattuna lähtötasoon kaikissa hoitohaaroissa. D-dimeeritasoja ≥ 2× ULN havaittiin kuitenkin 12 kuukauden kohdalla noin 30 %:lla potilaista, joilla ei ollut laskimotromboembolisia tapahtumia. Tämä osoittaa, ettei D-dimeeritesti ollut tässä tutkimuksessa kovin spesifinen.

Tofasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annoksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä.

Annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ei suositella käytettävän ylläpitohoitoon haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille, joilla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä, paitsi jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.2).

Laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat aiempi laskimotromboembolia, potilaalle tehtävä suuri leikkaus, immobilisaatio, sydäninfarkti (edeltävien 3 kuukauden aikana), sydämen vajaatoiminta, hormonaalisten yhdistelmäehkäisytablettien tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö, periytyvä hyytymishäiriö, syöpä. Laskimotromboembolian muut riskitekijät, kuten ikä, ylipaino (painoindeksi [BMI] ≥ 30), diabetes, hypertensio, tupakointi, on myös otettava huomioon. Potilaat on tutkittava säännöllisesti uudelleen tofasitinibihoidon aikana laskimotromboembolian riskin muutosten arvioimiseksi.

Harkitse D-dimeeritasojen testaamista noin 12 hoitokuukauden jälkeen nivelreumapotilailla, joilla on tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä. Jos D-dimeeritestitulos on ≥ 2× ULN, varmistu ennen päätöstä hoidon jatkamisesta, että kliiniset hyödyt ylittävät tofasitinibihoidon jatkamisen riskit.

Potilas, jolla on laskimotromboembolian merkkejä ja oireita, on viipymättä tutkittava, ja tofasitinibihoito on lopetettava sen annostuksesta tai käyttöaiheesta riippumatta.

Verkkokalvon laskimotukos

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu verkkokalvon laskimotukoksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkäriin, jos heille ilmaantuu verkkokalvon laskimotukokseen viittaavia oireita.

Vakavat infektiot

Tofasitinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita bakteerien, mykobakteerien, invasiivisten sienten, virusten tai muiden opportunististen patogeenien aiheuttamia infektioita. Aasian maantieteellisellä alueella on suurempi opportunisti-infektioiden riski (ks. kohta 4.8). Kortikosteroideja saavat nivelreumapotilaat saattavat olla alttiita infektioille.

Tofasitinibihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio, paikalliset infektiot mukaan lukien.

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista,

- jos potilaalla on toistuvia infektioita
- jos potilaalla on aiemmin ollut jokin vakava infektio tai opportunisti-infektio
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemisiä mykooseja
- jos potilaalla on perussairauksia, joiden vuoksi hän voi olla alttiimpi infektioille.

Potilasta pitää seurata tarkoin tofasitinibihoidon aikana ja sen jälkeen infektioiden merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, opportunisti-infektio tai sepsis. Jos potilaalle kehittyy tofasitinibihoidon aikana uusi infektio, hänelle on tehtävä viipymättä kattavat immuunipuutteisiin potilaisiin sovellettavat diagnostiset kokeet, hoito asianmukaisilla mikrobilääkkeillä on aloitettava ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Infektioiden ilmaantuvuus on iäkkäillä ja diabetespotilailla yleensä tavanomaista suurempi, joten

iäkkäiden ja diabetespotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.8). Tofasitinibihoitoa voidaan käyttää yli 65-vuotiailla potilailla vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 5.1).

Infektioriski saattaa suurentua lymfopenian vaikeusasteen pahentuessa, joten potilaan yksilöllisen infektioriskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon lymfosyyttimäärä. Lymfopeniaan liittyvät hoidon lopettamista ja lymfopenian seurantaa koskevat kriteerit esitetään kohdassa 4.2.

Tuberkuloosi

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista,

- jos potilas on altistunut tuberkuloosille
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemistä tuberkuloosia.

Potilas on tutkittava ja testattava piilevän ja aktiivisen infektion toteamiseksi ennen tofasitinibihoidon aloittamista sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti hoidon aikana.

Piilevää tuberkuloosia sairastavat potilaat (positiivinen testitulos) on hoidettava tavanomaisella mykobakteerilääkityksellä ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Tuberkuloosilääkitystä on myös harkittava ennen tofasitinibihoidon aloittamista, jos potilaan testitulos on negatiivinen, mutta potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi eikä sen riittävästä hoidosta voida varmistua, tai jos potilaan testitulos on negatiivinen, mutta hänellä on tuberkuloosi-infektion riskitekijöitä. Tuberkuloosin hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen konsultointia suositellaan päätöksenteon tueksi, kun selvitetään tuberkuloosihoidon tarkoituksenmukaisuutta yksittäiselle potilaalle. Potilasta on seurattava tarkoin tuberkuloosin merkkien ja oireiden kehittymisen havaitsemiseksi. Tämä koskee myös potilaita, joilla piilevän tuberkuloosin testitulos ennen hoidon aloittamista oli negatiivinen.

Virusten uudelleenaktivoituminen

Tofasitinibia saaneilla potilailla on havaittu virusten uudelleenaktivoitumista ja herpes-virusten (esim. *Herpes zoster*) uudelleenaktivoitumista (ks. kohta 4.8).

Vyöruusun (*Herpes zoster*) riski vaikuttaa olevan muita suurempi tofasitinibihoitoa saaneilla

- japanilaisilla tai korealaisilla potilailla
- potilailla, joiden B-Lymf on alle 1,0 x 10^9/l (ks. kohta 4.2)
- potilailla, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD)
- potilailla, joiden annostus on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tofasitinibin vaikutusta kroonisen virushepatiitin uudelleenaktivoitumiseen ei tiedetä. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, jotka osoittautuivat seulonnassa hepatiitti B- tai C-viruksen osalta positiivisiksi. Virushepatiitin seulonta pitää tehdä kliinisten ohjeistojen mukaisesti ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Vakavat kardiovaskulaariset haittatapahtumat (mukaan lukien sydäninfarkti)

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on todettu vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia (MACE).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa sydäninfarktien ilmaantuvuus lisääntyi tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF:n estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Yli 65-vuotiailla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Syöpä ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Tofasitinibi voi vaikuttaa elimistön syöpää torjuviin puolustusmekanismeihin.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa tofasitinibilla hoidetuilla potilailla syövän (erityisesti keuhkosyövän ja lymfoomien) ilmaantuvuus lisääntyi, ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta, TNF:n estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla on todettu keuhkosyöpää ja lymfoomia myös muissa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla on havaittu myös muita syöpiä, muun muassa rintasyöpää, melanoomaa, eturauhassyöpää ja haimasyöpää.

Yli 65-vuotiailla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita syöpään liittyviä riskitekijöitä (aktiivinen tai aiemmin sairastettu syöpä, muu kuin onnistuneesti hoidettu ei-melanoottinen ihosyöpä) tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ei-melanoottista ihosyöpää (NMSC). Ei-melanoottisen ihosyövän riski saattaa olla tofasitinibia annostuksella 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saavilla potilailla suurempi kuin potilailla, jotka saavat 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla on tavanomaista suurempi ihosyöpäriski, säännöllistä ihon tutkimista suositellaan (ks. taulukko 8 kohdassa 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Varovaisuutta suositellaan myös kroonista keuhkosairautta sairastavien tai aiemmin sairastaneiden potilaiden hoidossa, koska he saattavat olla alttiimpia infektioille. Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu kliinisissä nivelreumatutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen interstitiaalista keuhkosairautta (joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan), mutta Janus-kinaasi (JAK) inhibition merkitystä näissä tapahtumissa ei tiedetä. Aasialaisilla nivelreumapotilailla tiedetään olevan tavanomaista suurempi interstitiaalisen keuhkosairauden riski, joten tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Maha-suolikanavan perforaatio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioita, mutta Janus-kinaasin (JAK) eston merkitystä näiden tapausten ilmaantumiseen ei kuitenkaan tiedetä. Tofasitinibia on käytettävä varoen, jos potilaalla voi olla suurentunut maha-suolikanavan perforaatioiden riski (esim. divertikuliittia aiemmin sairastaneet potilaat, kortikosteroideja ja/tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti käyttävät potilaat). Jos potilaalle ilmaantuu uusia vatsaoireita ja -löydöksiä, potilas on tutkittava viipymättä, jotta maha-suolikanavan perforaatio voidaan todeta varhaisvaiheessa.

Luunmurtumat

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu luunmurtumia.

Tofasitinibin käytössä potilaille, joilla on tunnettuja luunmurtumien riskitekijöitä, kuten iäkkäille potilaille, naispotilaille sekä kortikosteroideja käyttäville potilaille, on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta.

Maksaentsyymit

Joillakin potilailla havaittiin tofasitinibihoidon yhteydessä tavanomaista yleisemmin maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8 maksaentsyymikokeet). Tofasitinibihoidon aloittamista on harkittava tarkkaan, jos potilaan alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) on kohonnut, sekä erityisesti silloin, kun tofasitinibihoito on aloitettu yhdessä potentiaalisten maksatoksisten lääkevalmisteiden, kuten MTX:n, kanssa. Hoidon aloittamisen jälkeen suositellaan seuraamaan maksa-arvoja säännöllisesti sekä tutkimaan kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien mahdollinen syy, jotta mahdollinen lääkkeestä aiheutuva maksavaurio tunnistetaan. Jos lääkkeen epäillään aiheuttaneen maksavaurion, tofasitinibin anto on keskeytettävä, kunnes tämä diagnoosi on suljettu pois.

Yliherkkyys

Myyntiin tulon jälkeen on ilmoitettu yliherkkyystapauksista, jotka liittyvät tofasitinibin antoon. Allergisia reaktioita kuten angioedeema ja urtikaria; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, tofasitinibihoito on heti keskeytettävä.

Laboratoriokokeiden tulokset

Lymfosyytit
Tofasitinibihoitoon liittyi suurentunut lymfopenian ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeeseen. Lymfosyyttimäärään alle 0,75 x 10^9/l liittyi suurentunut vakavien infektioiden ilmaantuvuus. Tofasitinibihoidon aloittamista tai jatkamista ei suositella, jos potilaan lymfosyyttimäärä on varmistetusti alle 0,75 x 10^9/l. Lymfosyyttimäärä on määritettävä lähtötilanteessa, ja sen jälkeen sitä on seurattava kolmen kuukauden välein. Lymfosyyttimäärän perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Neutrofiilit
Tofasitinibihoitoon liittyi suurentunut neutropenian (neutrofiilejä alle 2,0 x 10^9/l) ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeeseen. Tofasitinibihoidon aloittamista ei suositella aikuisille, jos potilaan B-Neut on alle 1,0 x 10^9/l, eikä pediatrisille potilaille, jos B-Neut on alle 1,20 x 10^9/l. B-Neut on määritettävä lähtötilanteessa ja uudelleen 4−8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä tämän jälkeen 3 kuukauden välein. Neutrofiilien absoluuttisen määrän perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Hemoglobiini
Tofasitinibihoidon on todettu laskevan hemoglobiiniarvoja. Tofasitinibihoidon aloittamista ei suositella aikuisille, jos potilaan hemoglobiiniarvon on alle 90 g/l, eikä pediatrisille potilaille, jos hemoglobiiniarvo on alle 100 g/l. Hemoglobiiniarvo on määritettävä lähtötilanteessa ja uudelleen 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä tämän jälkeen 3 kuukauden välein. Hemoglobiiniarvon perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Lipidien seuranta
Tofasitinibihoitoon liittyi lipidien, kuten kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesterolipitoisuuden, suurenemista. Suurimmat poikkeamat havaittiin yleensä 6 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Lipidit on määritettävä 8 viikon kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta. Potilaan hyperlipidemia on hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti. Tofasitinibiin liittyvä

kohonnut kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus voidaan saada pienennettyä hoitoa edeltävälle tasolle statiinihoidolla.

Hypoglykemia diabetekseen hoitoa saavilla potilailla

Diabeteslääkkeitä käyttävillä potilailla on raportoitu tofasitinibin käytön aloittamisen jälkeen hypoglykemiaa. Jos hypoglykemia ilmenee, diabeteslääkkeen annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Rokotukset

Kaikkien potilaiden, erityisesti idiopaattista juveniilia polyartriittia ja lasten psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden, rokotukset suositellaan päivittämään ajan tasalle voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen tofasitinibihoidon aloittamista. Elävien rokotteiden antamista tofasitinibihoidon aikana ei suositella. Päätettäessä elävien rokotteiden antamisesta ennen tofasitinibihoidon aloittamista on otettava huomioon kyseisen potilaan olemassa oleva immunosuppressio.

Profylaktisen *zoster*-rokotteen antoa on harkittava rokotussuositusten mukaisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa, ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD). Jos annetaan elävää *zoster*-rokotetta, sitä voidaan antaa vain potilaille, joiden tiedetään sairastaneen vesirokon tai joiden tiedetään olevan vesirokkovirukselle (*varicella zoster* virus, VZV) seropositiivisia. Jos vesirokon sairastaminen ei ole varmuudella todennettavissa, suositellaan VZV-vasta-aineiden testaamista.

Rokotus elävillä rokotteilla on annettava vähintään 2 viikkoa, mutta mieluiten 4 viikkoa, ennen kuin hoito tofasitinibilla aloitetaan tai voimassaolevien immuniteettia muuntavia lääkevalmisteita koskevien rokotusohjeiden mukaisesti. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista tofasitinibia saavilla potilailla ei ole saatavilla.

Lääkevalmisteen sisältämät apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus tofasitinibin farmakokinetiikkaan

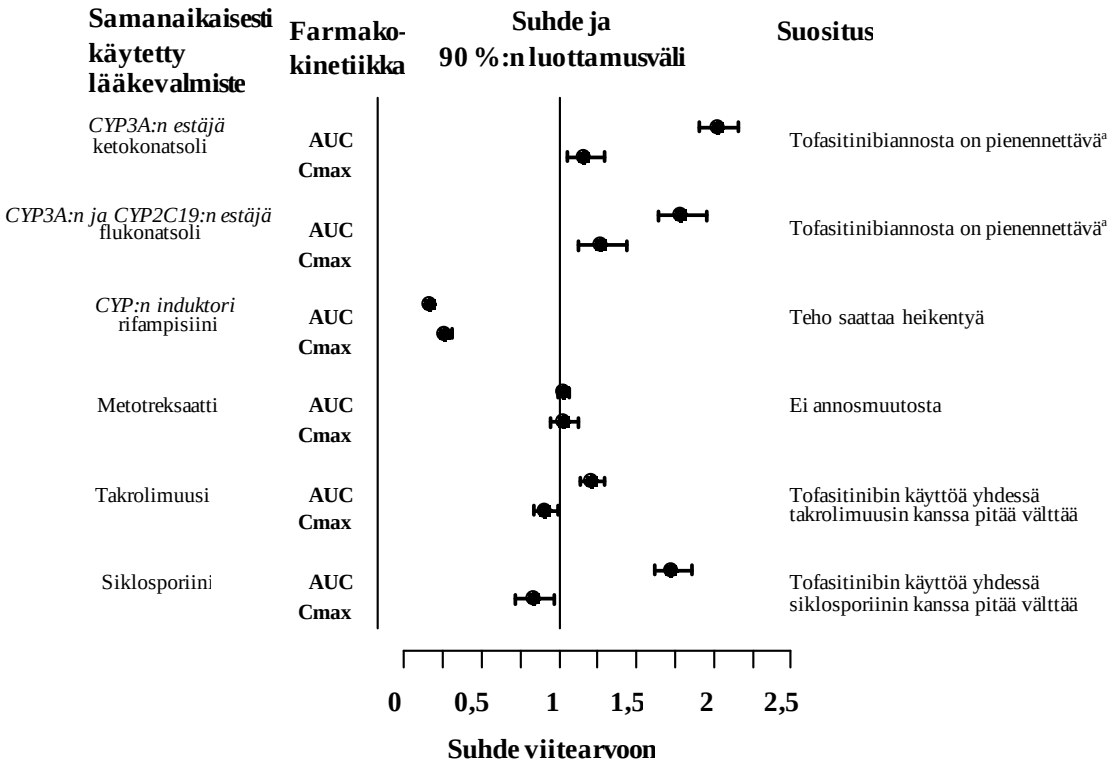
Tofasitinibi metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä, joten yhteisvaikutukset CYP3A4-entsyymiä estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden kanssa ovat todennäköisiä. Tofasitinibialtistus suurenee, kun sitä käytetään yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa tai kun yhden tai useamman lääkevalmisteen samanaikainen käyttö aiheuttaa CYP3A4:n kohtalaisen estymisen ja CYP2C19:n voimakkaan estymisen (esim. flukonatsoli) (ks. kohta 4.2).

Tofasitinibialtistus vähenee, jos samaan aikaan annetaan voimakkaita CYP:n induktoreja (esim. rifampisiinia). Pelkät CYP2C19:n estäjät tai P-glykoproteiinin estäjät eivät todennäköisesti muuta tofasitinibin farmakokinetiikkaa merkittävästi.

Ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä), flukonatsolin (kohtalainen CYP3A4:n ja voimakas CYP2C19:n estäjä), takrolimuusin (heikko CYP3A4:n estäjä) ja siklosporiinin (kohtalainen CYP3A4:n estäjä) samanaikainen käyttö suurensi tofasitinibin AUC-arvoa. Rifampisiini (voimakas CYP:n induktori) puolestaan pienensi tofasitinibin AUC-arvoa. Tofasitinibin samanaikainen käyttö

voimakkaiden CYP:n induktorien (esim. rifampisiinin) kanssa saattaa johtaa kliinisen vasteen häviämiseen tai heikkenemiseen (ks. kuva 1). Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien ja tofasitinibin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ketokonatsolin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö suurensi tofasitinibin C_{max}-arvoa, kun taas takrolimuusi, siklosporiini ja rifampisiini pienensivät tofasitinibin C_{max}-arvoa. Metotreksaattiannosten 15–25 mg samanaikainen käyttö kerran viikossa ei vaikuttanut nivelreumapotilailla tofasitinibin farmakokinetiikkaan (ks. kuva 1).

Kuva 1. Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tofasitinibin farmakokinetiikkaan



Huom.: Vertailuryhmä sai pelkästään tofasitinibia.
[a] Tofasitinibiannos 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tofasitinibiannos 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Tofasitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Tofasitinibin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut terveillä vapaaehtoisilla naisilla ehkäisytablettien, levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin, farmakokinetiikkaan.

Tofasitinibin samanaikainen käyttö metotreksaattiannosten 15–25 mg kerran viikossa kanssa pienensi nivelreumapotilailla metotreksaatin AUC-arvoa 10 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 13 %. Metotreksaattialtistus ei pienene siinä määrin, että se edellyttäisi muutoksia metotreksaatin yksilölliseen annostukseen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tofasitinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Tofasitinibin on osoitettu olevan teratogeeninen rotilla ja kaniineilla, ja sen on osoitettu vaikuttavan synnytykseen sekä peri-/postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä tofasitinibin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää tofasitinibihoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa viimeisen annoksen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tofasitinibi ihmisen rintamaitoon. Tätä riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. Tofasitinibi erittyi imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä tofasitinibin käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Muodollisia tutkimuksia mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Tofasitinibi heikensi naarasrottien, mutta ei urosrottien, hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tofasitinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nivelreuma
Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vakavat infektiot (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaisturvallisuutta koskeneessa koko altistetussa potilasjoukossa tofasitinibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja vakavia infektioita ovat olleet keuhkokuume (1,7 %), vyöruusu (*Herpes zoster*) (0,6 %), virtsatieinfektiot (0,4 %), selluliitti (0,4 %), divertikuliitti (0,3 %) ja umpilisäketulehdus (0,2 %). Tofasitinibihoidon yhteydessä raportoituja opportunisti-infektioita ovat olleet tuberkuloosi ja muut mykobakteeri-infektiot, *Cryptococcus*-infektiot, histoplasmoosi, ruokatorven kandidiaasi, usean dermatomin alueella esiintyvä vyöruusu (*Herpes zoster*), sytomegalovirusinfektio, BK-virusinfektio ja listerioosi. Joidenkin potilaiden tautimuoto on ollut pikemminkin disseminoitunut kuin paikallinen. Muita vakavia infektioita, joita ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa myös esiintyä (esim. koksidioidomykoosia).

Kaksoissokkoutettujen, lumelääke- tai metotreksaattikontrolloitujen kliinisten tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (3,9 %), ylähengitysteiden infektiot (3,8 %), ylähengitysteiden virusinfektio (3,3 %), ripuli (2,9 %), pahoinvointi (2,7 %) ja hypertensio (2,2 %).

Kaksoissokkoutettujen lume- tai metotreksaattikontrolloitujen tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana hoidon haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 3,8 % tofasitinibihoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita infektioita kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana olivat vyöruusu (*Herpes zoster*) (0,19 %) ja keuhkokuume (0,15 %).

Nivelpsoriaasi
Kaiken kaikkiaan aktiivista nivelpsoriaasia sairastaneiden tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tofasitinibihoitoa saaneiden nivelreumapotilaiden turvallisuusprofiilin kanssa.

Selkärankareuma
Kaiken kaikkiaan aktiivista selkärankareumaa sairastaneiden tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tofasitinibihoitoa saaneiden nivelreumapotilaiden turvallisuusprofiilin kanssa.

Haavainen paksusuolitulehdus
Induktiotutkimuksissa tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, nasofaryngiitti, pahoinvointi ja nivelkipu.

Induktio- ja ylläpitohoitoa koskevien tutkimusten tofasitinibi- ja lumelääkeryhmissä yleisimmät vakaviksi haittavaikutuksiksi luokitellut haittavaikutukset olivat ruoansulatuselimistön haittavaikutukset ja infektiot, ja yleisin vakava haittavaikutus oli haavaisen paksusuolitulehduksen paheneminen.

Haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon tofasitinibia saaneilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen nivelreumaa koskevaan käyttöaiheeseen tofasitinibia saaneiden potilaiden turvallisuusprofiiliin kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaille sekä haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, ja ne on esitetty elinjärjestelmäluokittain (System Organ Class = SOC) ja esiintyvyyden mukaan, ja ne on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 8. Haittavaikutukset

Elin-järjestelmä-luokka	**Yleiset ≥ 1/100, < 1/10**	**Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Hyvin harvinaiset < 1/10 000**	**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)**
Infektiot	Keuhkokuume Influenssa Vyöruusu (*Herpes zoster*) Virtsatieinfektio Sinuiitti Keuhkoputki-tulehdus Nasofaryngiitti Nielutulehdus	Tuberkuloosi Divertikuliitti Pyelonefriitti Selluliitti Yskänrokko (*Herpes simplex*) Virusperäinen gastroenteriitti Virusinfektio	Sepsis Urosepsis Disseminoitunut tuberkuloosi Bakteremia *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume Pneumokokki-keuhkokuume Bakteerikeuhko-kuume Sytomegalovirus-infektio Bakteeriperäinen artriitti	Keskushermoston tuberkuloosi Kryptokokki-meningiitti Nekrotisoiva faskiitti Enkefaliitti Stafylokokki-bakteremia *Mycobacterium avium* -kompleksi-infektio Atyyppinen mykobakteeri-infektio	

Elin-järjestelmä-luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Keuhkosyöpä Ei-melanoottiset ihosyövät	Lymfooma		
Veri ja imukudos	Lymfopenia Anemia	Leukopenia Neutropenia			
Immuuni-järjestelmä					Yliherkkyys* Angioedeema* Urtikaria*
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Dyslipidemia Hyperlipidemia Elimistön kuivuminen			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus			
Hermosto	Päänsärky	Parestesiat			
Sydän		Sydäninfarkti			
Verisuonisto	Hypertensio	Laskimo-tromboembolia**			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hengenahdistus Nenän sivuonteloiden tukkoisuus			
Ruoansula-tuselimistö	Vatsakipu Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Gastriitti Dyspepsia				
Maksa ja sappi		Rasvamaksa Suurentunut maksaentsyymi-pitoisuus Suurentunut transaminaasi-pitoisuus Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus	Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa		
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Eryteema Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Nivelten turpoaminen Jännetulehdus	Tuki- ja liikuntaelimistön kipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Raajojen turvotus	Kuume Uupumus			
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Suurentunut veren kolesterolipitoisuus Suurentunut LDL-pitoisuus Painon nousu			
Vammat ja myrkytykset		Nivelsiteen nyrjähdys Lihasvenähdys			

* Spontaanista haittavaikutusraportoinnista saatu tieto

** Laskimotromboembolia sisältää keuhkoembolian, syvän laskimotukoksen ja verkkokalvon laskimotukoksen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laskimotromboembolia

Nivelreuma
Laajassa, satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuden seurantatutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboembolian ilmaantuvuus oli suurempi ja annosriippuvainen. Valtaosa näistä tapahtumista oli vakavia, ja osa johti potilaan kuolemaan. Turvallisuutta koskeneessa välianalyysissa keuhkoembolioitten ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32–0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12–0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02–0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96 (1,75–20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81–11,06) (ks. kohta 5.1) verrattuna TNF:n estäjiin.

Edellä mainitussa tutkimuksen välianalyysissä tehtiin alaryhmäanalyysi niistä potilaista, joilla oli laskimotromboembolian riskitekijöitä, ja keuhkoembolian riski oli näillä potilailla vielä suurempi. Riskitiheyksien suhde keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 9,14 (2,11–39,56) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,92 (0,83–18,48) verrattuna TNF:n estäjiin.

Selkärankareuma
Yhdistetyissä vaiheen 2 ja vaiheen 3 satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 420 potilaalla (seuranta 233 potilasvuotta), jotka saivat tofasitinibia enimmillään 48 viikon ajan, ei havaittu laskimotromboemboliatapahtumia.

Haavainen paksusuolitulehdus
Parhaillaan käynnissä olevassa haavaista paksusuolitulehdusta koskevassa jatkotutkimuksessa potilailla, jotka käyttävät annostusta 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ja joilla on jokin laskimotromboembolian riskitekijä/riskitekijöitä, on havaittu keuhkoembolioita ja syviä laskimotukoksia.

Kaikki infektiot

Nivelreuma
Kontrolloiduissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 0–3 kuukauden aikana infektioiden esiintyvyys oli tofasitinibimonoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 616 potilasta) saaneilla potilailla 16,2 % (100 potilasta) ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 642 potilasta) saaneilla potilailla 17,9 % (115 potilasta) verrattuna 18,9 %:iin (23 potilasta) lumeryhmässä (yhteensä 122 potilasta). Kontrolloiduissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), 0–3 kuukauden aikana infektioiden esiintyvyys oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja DMARD-hoitoa saaneilla potilailla (yhteensä 973 potilasta) 21,3 % (207 potilasta), ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja DMARD-hoitoa saaneilla potilailla (yhteensä 969 potilasta) 21,8 % (211 potilasta) verrattuna 18,4 %:iin (103 potilasta) lumevalmisteen ja DMARD-hoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä (yhteensä 559 potilasta).

Yleisimmin raportoituja infektioita olivat ylähengitysteiden infektiot (3,7 %) ja nasofaryngiitti (3,2 %).

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla kaikilla altistetuilla potilailla (yhteensä 4 867 potilasta) infektioiden kokonaisilmaantumistiheys tofasitinibihoidon yhteydessä oli 46,1 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 43,8 potilasta, joilla oli tapahtumia, ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 47,2). Monoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla

ilmaantumistiheys oli 48,9 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 41,9 (yhteensä 1 750 potilasta). Yhdistelmähoitona DMARD-lääkkeitä saaneet potilaat: 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ilmaantumistiheys oli 41,0 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 50,3 (yhteensä 3 117 potilasta).

Selkärankareuma
Yhdistetyissä vaiheen 2 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa infektioiden esiintyvyys enimmillään 16 viikon pituisen lumekontrolloidun jakson aikana oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä (185 potilasta) 27,6 % ja lumeryhmässä (187 potilasta) 23,0 %. Yhdistetyissä vaiheen 2 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa enimmillään 48 viikon ajan saaneilla 316 potilaalla infektioiden esiintyvyys oli 35,1 %.

Haavainen paksusuolitulehdus
Satunnaistetuissa 8 viikkoa kestäneissä vaiheen 2/3 induktiotutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi infektioita, oli tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 21,1 % (198 potilasta) verrattuna 15,2 %:iin (43 potilasta) lumeryhmässä. Satunnaistetussa 52 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 ylläpitotutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi infektioita, oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 35,9 % (71 potilasta) ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 39,8 % (78 potilasta) verrattuna 24,2 %:iin (48 potilasta) lumeryhmässä.

Tofasitinibihoidosta saadun koko hoitokokemuksen perusteella yleisimmin raportoitu infektio oli nasofaryngiitti, jota esiintyi 18,2 %:lla potilaista (211 potilaalla).

Tofasitinibihoidosta saadun koko hoitokokemuksen perusteella infektioiden kokonaisilmaantumistiheys oli 60,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden (49,4 %:lla potilaista; yhteensä 572 potilaalla).

<u>*Vakavat infektiot*</u>

Nivelreuma
6 kuukautta ja 24 kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibimonoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä vakavien infektioiden määrä oli 1,7 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Tofasitinibimonoterapiaa 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä määrä oli 1,6 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, vastaavasti lumeryhmässä 0 ja metotreksaattiryhmässä 1,9.

6, 12 tai 24 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla vakavien infektioiden määrä oli 3,6 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla vastaavasti 3,4 ja lumelääkettä yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla 1,7.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla kaikilla altistetuilla potilailla vakavien infektioiden kokonaisilmaantumistiheys oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,4 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 3,0. Yleisimpiä vakavia infektioita olivat mm. keuhkokuume, vyöruusu (*Herpes zoster*), virtsatieinfektio, selluliitti, gastroenteriitti ja divertikuliitti. Opportunisti-infektioita on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Selkärankareuma
Yhdistetyissä vaiheen 2 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa enimmillään 48 viikon ajan saaneiden 316 potilaan joukossa ilmeni yksi vakava infektio (aseptinen meningiitti), joten sen ilmaantuvuus oli 0,43 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden.

Haavainen paksusuolitulehdus
Vakavien infektioiden ilmaantumistiheys ja tyyppi oli haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa yleisesti samankaltainen kuin nivelreumaa koskeneiden kliinisten tofasitinibilla tehtyjen tutkimusten monoterapiahoitoryhmissä raportoitiin.

Vakavat infektiot iäkkäillä potilailla
Nivelreumatutkimuksissa I–VI mukana olleista 4 271 potilaasta (ks. kohta 5.1) yhteensä 608 nivelreumapotilasta oli vähintään 65-vuotiaita, ja näistä 85 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Vakavien infektioiden esiintymistiheys vähintään 65-vuotiailla tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla oli suurempi kuin alle 65-vuotiailla potilailla (vähintään 65-vuotiailla 4,8 vakavaa infektiota 100 potilasvuotta kohden versus alle 65-vuotiailla 2,4 vakavaa infektiota 100 potilasvuotta kohden).

Koska infektioiden ilmaantuvuus on iäkkäillä yleensäkin suurempi, iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Vakavat infektiot myyntiluvan saamisen jälkeen tehdystä ei-interventionaalisesta turvallisuustutkimuksesta
Tiedot myyntiluvan saamisen jälkeen tehdystä ei-interventionaalisesta turvallisuustutkimuksesta, jossa arvioitiin tofasitinibia rekisteristä (US Corrona) peräisin olevilla nivelreumapotilailla, osoittivat, että numeerisesti korkeampi määrä vakavia infektioita havaittiin kerran vuorokaudessa otetun 11 mg depottabletin kanssa kuin kahdesti päivässä otetun 5 mg kalvopäällysteisen tabletin kanssa. Karkeat tapahtumien ilmaantuvuusarvot (95 %:n luottamusväli, ei sovitettu iän tai sukupuolen mukaan) kummankin formulaation saatavuudesta 12 kuukauden kohdalla hoidon aloittamisen jälkeen olivat 11 mg:n depottabletin kerran päivässä saaneilla 3,45 (1,93, 5,69) ja ja 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletin kahdesti päivässä saaneilla 2,78 (1,74, 4,21) ja 36 kuukauden kohdalla ne olivat 11 mg:n depottabletin kerran päivässä saaneilla 4,71 (3,08, 6,91) ja 5 mg:n kalvopäällysteisen tabletin kahdesti päivässä saaneilla 2,79 (2,01, 3,77) potilasta 100 potilasvuotta kohden. Sovittamaton riskitiheyksien suhde oli 1,30 (95 %:n luottamusväli: 0,67, 2,50) 12 kuukauden kohdalla ja 1,93 (95 %:n luottamusväli: 1,15, 3,24) 36 kuukauden kohdalla kerran vuorokaudessa otetun 11 mg depottabletin kanssa verrattuna kahdesti vuorokaudessa otettuun 5 mg kalvopäällysteiseen tablettiin. Tiedot perustuvat pieneen määrään potilaita, joilla tapahtumia havaittiin suhteellisen suurilla luottamusväleillä ja rajallisella seuranta-ajalla.

Virusten uudelleenaktivoituminen

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla, jotka ovat japanilaisia tai korealaisia, tai joilla on ollut nivelreuma pitkään ja jotka olivat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD), tai potilailla, joiden absoluuttinen lymfosyyttien määrä (B-Lymf) on alle $1{,}0 \times 10^9$/l, tai joiden tofasitinibiannos on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, saattaa olla suurentunut vyöruusun (*Herpes zoster*) riski (ks. kohta 4.4).

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin vyöruusuun (*Herpes zoster*) liittyvien tapahtumien lisääntyminen tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla TNF:n estäjiä saaneisiin verrattuna. Vyöruusun (*Herpes zoster*) ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,75 (3,22, 4,34) potilasta, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,94 (3,38, 4,57) potilasta ja TNF:n estäjiä saaneilla 1,18 (0,90, 1,52) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden.

Laboratoriokokeet

Lymfosyytit
Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa varmistettua B-Lymf:n laskua alle 0,5 x 10^9/l todettiin 0,3 %:lla potilaista ja B-Lymf 0,50–0,75 x 10^9/l todettiin 1,9 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat).

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla varmistettua B-Lymf:n laskua alle 0,5 x 10^9/l todettiin yhteensä 1,3 %:lla potilaista ja B-Lymf 0,50–0,75 x 10^9/l todettiin 8,4 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat).

Varmistettuun B-Lymf:n laskuun alle 0,75 x 10^9/l liittyi suurentunut vakavien infektioiden ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

Haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut B-Lymf:n muutokset olivat samankaltaisia kuin nivelreumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset.

Neutrofiilit
Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa varmistettua B-Neut-arvon laskua alle 1,0 x 10^9/l esiintyi 0,08 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat). Varmistettua B-Neut-arvon laskua alle 0,5 x 10^9/l ei havaittu missään hoitoryhmässä. Neutropenian ja vakavien infektioiden ilmaantuvuuden välillä ei esiintynyt selkeää yhteyttä.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla varmistetun B-Neut-arvon laskun ilmaantumistapa ja ilmaantuvuus olivat yhdenmukaiset kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa (ks. kohta 4.4).

Haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut B-Neut-arvon muutokset olivat samankaltaisia kuin nivelreumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset.

Verihiutaleet
Vaiheen 3 kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma, haavainen paksusuolitulehdus) potilaiden verihiutalemäärän piti olla ≥ 100 x 10^9/l, jotta he soveltuivat tutkimukseen. Siksi potilaista, joiden verihiutalemäärä ennen tofasitinibihoidon aloittamista on < 100 x 10^9/l, ei ole tietoja.

Maksaentsyymikokeet
Varmistettua maksaentsyymien nousua yli 3-kertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin nivelreumapotilailla melko harvoin. Jos näiden potilaiden maksaentsyymit olivat koholla, hoitoon tehtävät muutokset (esim. samanaikaisesti käytetyn tautiprosessia hidastavan reumalääkkeen (DMARD) annoksen pienentäminen, tofasitinibihoidon keskeyttäminen tai tofasitinibiannoksen pienentäminen) pienensivät maksaentsyymipitoisuutta tai normalisoivat pitoisuuden.

Nivelreumaa koskeneen vaiheen 3 monoterapiatutkimuksen kontrolloidussa osiossa (0–3 kuukautta) (tutkimus I, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 1,65 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,41 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Tässä tutkimuksessa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 1,65 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,41 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneessa vaiheen 3 monoterapiatutkimuksessa (0–24 kuukautta) (tutkimus VI, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 7,1 %:lla metotreksaattia saaneista, 3,0 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 3,0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Tässä tutkimuksessa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 3,3 %:lla metotreksaattia saaneista, 1,6 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 1,5 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneiden vaiheen 3 tutkimusten, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), kontrolloidussa osiossa (0–3 kuukautta) (tutkimukset II–V, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista, 1,24 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 1,14 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Näissä tutkimuksissa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 0,72 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,5 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,31 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneissa pitkäkestoisissa monoterapiajatkotutkimuksissa ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 1,1 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja vastaavasti 1,4 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin alle 1 %:lla molemmissa sekä 5 mg että 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa potilasryhmissä.

Nivelreumaa koskeneissa pitkäkestoisissa jatkotutkimuksissa, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 1,8 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja vastaavasti 1,6 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin alle 1 %:lla molemmissa sekä 5 mg että 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa potilasryhmissä.

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä ALAT-arvojen kohoamista vähintään 3-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 6,01 %:lla 5 mg tofasitibinia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista, 6,54 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 3,77 %:lla TNF:n estäjiä saaneista potilaista. ASAT-arvojen kohoamista vähintään 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 3,21 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista, 4,57 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 2,38 %:lla TNF:n estäjiä saaneista potilaista.

Haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut maksaentsyymikokeiden muutokset olivat samankaltaisia kuin nivelreumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset.

Lipidit
Lipidiarvojen (kokonais-, LDL- ja HDL-kolesteroli, triglyseridit) kohoamista tutkittiin nivelreumapotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa ensimmäisen kerran 1 kuukauden kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta. Arvojen suurenemista havaittiin kyseisenä ajankohtana, ja ne pysyivät sen jälkeen vakaina.

Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa lipidien muutoksia esiintyi lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen saakka (6–24 kuukautta) seuraavasti:

- LDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 15 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 20 % ja 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli

suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 16 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 19 %.
- HDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 17 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 18 % ja 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 19 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 20 %.

Lipidipitoisuudet palasivat tofasitinibihoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltäneelle tasolle.

Sekä keskimääräisen LDL-kolesterolipitoisuuden suhde HDL-kolesterolipitoisuuteen (LDL/HDL) että apolipoproteiini B:n suhde ApoA1:een (ApoB/ApoA1) pysyivät tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla pääasiassa ennallaan.

Kontrolloidussa kliinisessä nivelreumatutkimuksessa kohonnut LDL-kolesterolipitoisuus ja ApoB vastasivat statiinihoitoon ja pienenivät hoitoa edeltäneelle tasolle.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla kohonneet lipidiparametrit olivat yhdenmukaisia kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Seuraavassa esitetään yhteenveto lähtötilanteen lipidiparametrien muutoksista lähtötilanteesta 24 kuukauteen saakka:

- LDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,80 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 17,04 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 5,50 %. 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 12,71 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 18,14 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 3,64 %,
- HDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 11,71 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,63 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 2,82 %. 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 11,58 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,54 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 1,42 %.

Haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut lipidipitoisuuden muutokset olivat samankaltaisia kuin nivelreumaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset.

<u>*Sydäninfarkti*</u>

Nivelreuma
Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Sydäninfarktin (kuolemaan johtamaton) ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,37 (0,22; 0,57), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,33 (0,19; 0,53) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,16 (0,07; 0,31) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Tutkimuksessa raportoitiin muutamista kuolemaan johtaneista sydäninfarkteista, ja niiden ilmaantumistiheys oli tofasitinibilla hoidetuilla potilailla samankaltainen kuin TNF-estäjillä hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tutkimuksessa edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seurantaa kolmen vuoden ajan.

Syövät ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta

Nivelreuma
Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Keuhkosyövän ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,23 (0,12; 0,40), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,32 (0,18; 0,51) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,13 (0,05; 0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tutkimuksessa edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seurantaa kolmen vuoden ajan.

Lymfoomien ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,07 (0,02; 0,18), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,11 (0,04; 0,24) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,02 (0,00; 0,10) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili polyartriitti ja lasten psoriaasartriitti
Lastenreumaa sairastavilla potilailla kliinisessä kehitysohjelmassa todetut haittavaikutukset olivat luonteeltaan ja yleisyydeltään yhdenmukaisia aikuisilla nivelreumapotilailla havaittujen haittavaikutusten kanssa, lukuun ottamatta joitakin infektioita (influenssa, faryngiitti, sinuiitti, virusinfektio) ja maha-suolikanavan häiriöitä tai yleisiä häiriöitä (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, kuume, päänsärky, yskä), jotka olivat yleisempiä lastenreumapotilailla. Metotreksaatti oli yleisin samanaikaisesti käytetty csDMARD (156 potilasta 157:stä csDMARD-valmisteella hoidetusta potilaasta käytti päivänä 1 metotreksaattia). Samaan aikaan muiden csDMARD-valmisteiden kanssa käytetyn tofasitinibin turvallisuusprofiilista ei ole riittävästi tietoja.

Infektiot
Vaiheen 3 pivotaalitutkimuksen (tutkimus JIA-I) kaksoissokkoutetussa osassa infektio oli yleisimmin raportoitu haittavaikutus (44,3 %). Infektiot olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Integroidussa turvallisuuspopulaatiossa seitsemällä tofasitinibihoitoa saaneella potilaalla oli vakavia infektioita raportointijakson aikana (enintään 28 vuorokautta tutkimuslääkkeen viimeisen annoksen jälkeen). Tapahtumien ilmaantumistiheys on näin ollen 1,92 potilaalla 100 potilasvuoden aikana: pneumonia, epiduraaliempyeema (jossa sinuiitti ja subperiosteaalinen absessi), pilonidaalisinus, umpilisäketulehdus, *Escherichia*-bakteerin aiheuttama pyelonefriitti, raajan absessi, ja virtsatieinfektio.

Integroidussa turvallisuuspopulaatiossa kolmella potilaalla oli ei-vakava *Herpes zoster* -tapahtuma raportointijakson aikana. Tapahtumien ilmaantumistiheys on näin ollen 0,82 potilaalla 100 potilasvuoden aikana. Yhdellä (1) muulla potilaalla oli vakava *Herpes zoster* -tapahtuma raportointijakson ulkopuolella.

Maksatapahtumat

Lastenreumaa koskevaan pivotaalitutkimukseen osallistuneiden potilaiden ASAT- ja ALAT-arvojen piti olla alle 1,5 kertaa normaalin ylärajan (ULN), jotta heidät voitiin ottaa mukaan tutkimukseen. Integroidussa turvallisuuspopulaatiossa oli kaksi potilasta, joiden ALAT-arvo oli kohonnut ≥ 3 ULN kahdella peräkkäisellä käynnillä. Kumpikaan tapahtuma ei täyttänyt Hyn lain kriteereitä. Molemmat potilaat saivat jo MTX-hoitoa ja kumpikin tapahtuma korjautui MTX-hoidon keskeyttämisen jälkeen ja tofasitibinihoidon lopettamisen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Muutokset laboratoriokokeiden arvoissa lastenreumapotilailla kliinisessä kehitysohjelmassa olivat yhdenmukaisia aikuisilla nivelreumapotilailla nähtyjen arvojen kanssa. Lastenreuman

pivotaalitutkimuksessa olevilta potilailta edellytettiin verihiutalemäärää ≥ 100 x 10^9/l , jotta heidät voitiin ottaa mukaan tutkimukseen. Näin ollen tietoja ei ole saatavilla lastenreumapotilaista, joiden verihiutalemäärä on < 100 x 10^9/l ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan seuraamista haittavaikutusten merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Tofasitinibin yliannoksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä aina 100 mg:n kerta-annoksiin saakka saadut farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että yli 95 % otetusta annoksesta oletetaan eliminoituvan 24 tunnin kuluessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA29

Vaikutusmekanismi

Tofasitinibi on voimakas, selektiivinen JAK-perheen estäjä. Tofasitinibi estää entsyymimäärityksissä kinaaseja JAK1, JAK2, JAK3 ja vähäisemmässä määrin kinaasia TyK2. Tofasitinibi on kuitenkin erittäin selektiivinen muiden ihmisen genomin kinaasien suhteen. Ihmisen soluissa tofasitinibi estää lähinnä kinaaseihin JAK3 ja/tai JAK1 liittyvää heterodimeeristen sytokiinireseptorien signaalinvälitystä, joka on funktionaalisesti selektiivisempää kuin sytokiinireseptorien JAK2-kinaasiparien kautta tapahtuva signaalinvälitys. Tofasitinibin aiheuttama JAK1:n ja JAK3:n estyminen heikentää interleukiinien (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) sekä tyypin I ja tyypin II interferonien signaalinvälitystä, mikä muuttaa immuunivastetta ja tulehdusvastetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tofasitinibihoitoon liittyi nivelreumapotilaiden pisimmillään 6 kuukautta kestäneen hoidon aikana verenkierrossa olevien luonnollisten tappajasolujen (NK) CD16/56+-annosriippuvaista vähenemistä, ja niiden vähenemisen arvioitiin olleen suurinta noin 8−10 viikon kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Nämä muutokset hävisivät tavallisesti 2–6 viikon kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen.
Tofasitinibihoitoon liittyi annosriippuvaista B-solumäärän lisääntymistä. T-lymfosyyttien ja T-lymfosyyttien alaryhmien (CD3+, CD4+ ja CD8+) määrän muutokset verenkierrossa olivat vähäisiä ja epäjohdonmukaisia.

Pitkäaikaishoidossa (tofasitinibihoidon keston mediaani noin 5 vuotta) CD4+-määrän todettiin vähentyneen lähtötilanteesta 28 % (mediaani) ja CD8+-määrän 27 % (mediaani). Lyhytkestoisessa käytössä havaitusta vähenemisestä poiketen luonnollisten tappajasolujen CD16/56+ määrän todettiin lisääntyneen lähtötilanteesta 73 % (mediaani). CD19-positiivisten B-solujen määrän ei todettu enää lisääntyneen pitkäkestoisen tofasitinibihoidon jälkeen. Kaikkien näiden lymfosyyttialaryhmien muutokset palautuivat hoidon tilapäisen keskeyttämisen jälkeen lähemmäs lähtötilannetta. Lymfosyyttialaryhmien määrien ja vakavien tai opportunisti-infektioiden tai vyöruusun (*Herpes zoster*) välisestä yhteydestä ei ollut näyttöä (lymfosyyttien absoluuttisen määrän seuranta, ks. kohta 4.2).

IgG-, IgM- ja IgA-kokonaispitoisuuden muutokset seerumissa olivat nivelreumapotilaiden 6 kuukautta kestäneen tofasitinibihoidon aikana vähäisiä, annoksesta riippumattomia ja samankaltaisia kuin lumelääkkeen yhteydessä, mikä viittaa siihen, ettei systeemistä humoraalista suppressiota esiinny.

Nivelreumapotilaiden tofasitinibihoidon jälkeen C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuden seerumissa havaittiin pienentyneen nopeasti, ja pitoisuus pysyi pienentyneenä koko hoidon ajan. Tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut CRP-muutokset eivät korjautuneet täysin 2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, mikä viittaa siihen, että farmakodynaaminen aktiivisuus kestää puoliintumisaikaa pidempään.

Rokotteita koskevat tutkimukset

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille aloitettiin tofasitinibihoito 10 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumehoito, influenssarokotteeseen vasteen saaneiden lukumäärä oli sekä tofasitinibiryhmässä (57 %) että lumehoitoa saaneessa ryhmässä (62 %) samankaltainen. Pneumokokki polysakkaridirokotteeseen vasteen saaneiden osuudet olivat seuraavat: 32 % sekä tofasitinibi- että metotreksaattihoitoa saaneista potilaista, 62 % tofasitinibimonoterapiaa saaneista potilaista, 62 % metotreksaattimonoterapiaa saaneista ja 77 % lumehoitoa saaneista. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta samankaltaisia tuloksia saatiin pitkäkestoista tofasitinibihoitoa annoksina 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla tehdyssä erillisessä influenssa- ja pneumokokki polysakkaridirokotetutkimuksessa.

Peruslääkityksenä metotreksaattia saaneilla nivelreumapotilailla tehtiin kontrolloitu tutkimus, jossa heille annettiin heikennettyä elävää herpesvirusta sisältävää rokotetta 2–3 viikkoa ennen kuin heille aloitettiin 12 viikon tofasitinibihoito annoksina 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumehoito. Sekä tofasitinibi- että lumehoitoa saaneilla potilailla havaittiin 6 viikon hoidon jälkeen näyttöä humoraalisista ja soluvälitteisistä vasteista VZV:lle. Vasteet olivat samankaltaisia kuin 50-vuotiailla ja vanhemmilla terveillä vapaaehtoisilla. Erään potilaan, joka ei ollut sairastanut vesirokkoa ja jolla ei ollut hoidon alkaessa vesirokon vasta-aineita, havaittiin 16 päivää rokotuksen jälkeen vesirokkoviruskannan aiheuttama levinnyt infektio. Tofasitinibihoito lopetettiin, ja potilas toipui saatuaan hoitoa tavanomaisilla viruslääkevalmisteiden annoksilla. Kyseinen potilas sai myöhemmin voimakkaan, mutta viivästyneen, humoraalisen ja soluvasteen rokotteeseen (ks. kohta 4.4).

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma
Kalvopäällysteisten tofasitinibitablettien tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kuudessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa yli 18-vuotiailla aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla, joiden nivelreuma oli diagnosoitu käyttäen ACR (American College of Rheumatology) -kriteerejä. Taulukossa 9 esitetään oleelliset tiedot tutkimusten koeasetelmasta ja potilaiden ominaisuuksista.

Taulukko 9. Vaiheen 3 kliiniset tutkimukset nivelreumapotilaille kaksi kertaa vuorokaudessa annetuilla 5 mg:n ja 10 mg:n tofasitinibiannoksilla

Tutkimukset	Tutkimus I (ORAL Solo)	Tutkimus II (ORAL Sync)	Tutkimus III (ORAL Standard)	Tutkimus IV (ORAL Scan)	Tutkimus V (ORAL Step)	Tutkimus VI (ORAL Start)	Tutkimus VII (ORAL Strategy)
Potilasryhmä	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Ei aiempaa MTX-hoitoa[a]	MTX-IR
Vertailuryhmä	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	MTX	MTX, ADA
Peruslääkitys	Ei hoitoa[b]	csDMARDit	MTX	MTX	MTX	Ei hoitoa[b]	3 rinnakkais-ryhmää: • Tofasitinibi-monoterapia • Tofasitinibi + MTX • ADA + MTX
Keskeiset ominaisuudet	Monoterapia	Eri csDMARDit	Vaikuttava vertailuvalmiste (ADA)	Röntgenkuvaus	TNFi-IR	Monoterapia, vaikuttava vertailuvalmiste (MTX), röntgenkuvaus	Tofasitinibi joko MTX:n kanssa tai ilman MTX:ää verrattuna ADA:n ja MTX:n yhdistelmään
Hoitoa saaneiden potilaiden lkm	610	792	717	797	399	956	1 146
Tutkimuksen kokonaiskesto	6 kuukautta	1 vuosi	1 vuosi	2 vuotta	6 kuukautta	2 vuotta	1 vuosi
Muut ensisijaiset tehon päätetapahtu-mat[c]	Kuukausi 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Kuukausi 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Kuukausi 6: mTSS ACR70	Kuukausi 6: ACR50
Aika aktiiviseen hoitoon siirtymiseen (tofasitinibian nokset 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	Kuukausi 3	Kuukausi 6 (lumehoitoa saaneet tutkittavat, joiden turvonneiden ja aristavien nivelten lukumäärä oli vähentynyt < 20 %, siirtyivät tofasitinibihoitoon 3 kuukauden hoidon jälkeen)			Kuukausi 3	NA	NA

[a.] ≤ 3 viikottaista annosta (ei aiempaa metotreksaatti [MTX] -hoitoa).
[b.] Malarialääkkeet olivat sallittuja.
[c.] Muita ensisijaisia päätetapahtumia olivat: mTSS:n keskimääräinen muutos lähtötilanteesta; ACR20- tai ACR70-vasteen saaneiden tutkittavien prosenttiosuus; HAQ-DI-indeksin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta; DAS28-4(ESR) < 2,6 -indeksin (remission) saavuttaneiden tutkittavien prosenttiosuus.
mTSS = muokatut Total Sharp -pisteet (modified Total Sharp Score), ACR20(70) = American College of Rheumatology -vasteen paraneminen ≥ 20 % (≥ 70 %), DAS28 = taudin aktiivisuutta 28 nivelessä osoittava indeksi (Disease Activity Score 28 joints), ESR = lasko (Erythrocyte Sedimentation Rate), HAQ-DI = toimintakykyindeksi(Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD = tautiprosessia hidastava reumalääke (disease-modifying antirheumatic drug), IR = riittämätön vaste (inadequate responder), csDMARD = perinteinen synteettinen tautiprosessia hidastava reumalääke (conventional synthetic DMARD), TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä (tumour necrosis factor inhibitor), NA = ei sovellettavissa (not applicable), ADA = adalimumabi, MTX = metotreksaatti.

Kliininen vaste

ACR-vaste
Tutkimuksissa ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start ja ORAL Strategy ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteen saaneiden potilaiden prosenttiosuus tofasitinibihoitoa saaneista esitetään taulukossa 10. Kaikissa tutkimuksissa 5 mg:n tai 10 mg:n tofasitinibiannoksia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla esiintyi tilastollisesti merkitsevä ACR20-, ACR50-, tai ACR70-vaste tutkimuskuukausina 3 ja 6 verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (tai ORAL Start -tutkimuksessa metotreksaattiin verrattuna).

ORAL Strategy -tutkimuksen aikana vasteet, jotka saatiin 5 mg:lla tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä metotreksaatin kanssa, olivat numeerisesti samaa luokkaa kuin annettaessa 40 mg adalimumabia yhdessä metotreksaatin kanssa. Kummassakin näistä hoidoista vasteet olivat numeerisesti suuremmat kuin annettaessa 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Hoidon vaikutus oli samankaltainen riippumatta potilaan reumatekijätilanteesta, iästä, sukupuolesta, rodusta tai taudin tilanteesta. Vaikutus ilmaantui nopeasti (tutkimuksissa ORAL Solo, ORAL Sync ja ORAL Step vain 2 viikkoa), ja vaste parani edelleen hoidon jatkuessa. Tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ACR-kokonaisvasteen tavoin myös ACR-vasteen jokainen osa-alue parani johdonmukaisesti lähtötilanteesta verrattuna kaikissa tutkimuksissa lumelääkettä yhdessä metotreksaatin tai muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa saaneisiin potilaisiin (osa-alueita olivat aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin tekemä kokonaisarvio, toimintakykyä osoittava indeksi, kipuarvio ja CRP).

Taulukko 10. ACR-vasteen saaneiden potilaiden osuus (%)

ORAL Solo: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon				
Pääte-tapahtuma	**Aika**	**Lumelääke N = 122**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk monoterapiana N = 241**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk monoterapiana N = 243**
ACR20	Kuukausi 3	26	60***	65***
	Kuukausi 6	NA	69	71
ACR50	Kuukausi 3	12	31***	37***
	Kuukausi 6	NA	42	47
ACR70	Kuukausi 3	6	15*	20***
	Kuukausi 6	NA	22	29
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon				
Pääte-tapahtuma	**Aika**	**Lumelääke + DMARD(eja) N = 158**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + DMARD(eja) N = 312**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + DMARD(eja) N = 315**
ACR20	Kuukausi 3	27	56***	63***
	Kuukausi 6	31	53***	57***
	Kuukausi 12	NA	51	56
ACR50	Kuukausi 3	9	27***	33***
	Kuukausi 6	13	34***	36***
	Kuukausi 12	NA	33	42
ACR70	Kuukausi 3	2	8**	14***
	Kuukausi 6	3	13***	16***
	Kuukausi 12	NA	19	25

ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)					
Päätetapahtuma	**Aika**	**Lumelääke**	**Tofasitinibi x 2/vrk + MTX**		**Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko + MTX**
		N = 105	**5 mg N = 198**	**10 mg N = 197**	**N = 199**
ACR20	Kuukausi 3	26	59***	57***	56***
	Kuukausi 6	28	51***	51***	46**
	Kuukausi 12	NA	48	49	48
ACR50	Kuukausi 3	7	33***	27***	24***
	Kuukausi 6	12	36***	34***	27**
	Kuukausi 12	NA	36	36	33
ACR70	Kuukausi 3	2	12**	15***	9*
	Kuukausi 6	2	19***	21***	9*
	Kuukausi 12	NA	22	23	17

ORAL Scan: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)				
Päätetapahtuma	**Aika**	**Lumelääke + MTX N = 156**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 316**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX N = 309**
ACR20	Kuukausi 3	27	55***	66***
	Kuukausi 6	25	50***	62***
	Kuukausi 12	NA	47	55
	Kuukausi 24	NA	40	50
ACR50	Kuukausi 3	8	28***	36***
	Kuukausi 6	8	32***	44***
	Kuukausi 12	NA	32	39
	Kuukausi 24	NA	28	40
ACR70	Kuukausi 3	3	10**	17***
	Kuukausi 6	1	14***	22***
	Kuukausi 12	NA	18	27
	Kuukausi 24	NA	17	26

ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän estäjään (TNF)				
Päätetapahtuma	**Aika**	**Lumelääke + MTX N = 132**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 133**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX N = 134**
ACR20	Kuukausi 3	24	41*	48***
	Kuukausi 6	NA	51	54
ACR50	Kuukausi 3	8	26***	28***
	Kuukausi 6	NA	37	30
ACR70	Kuukausi 3	2	14***	10*
	Kuukausi 6	NA	16	16

ORAL Start: Ei aiempaa metotreksaattihoitoa (MTX)				
Päätetapahtuma	**Aika**	**MTX N = 184**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk monoterapia N = 370**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk monoterapia N = 394**
ACR20	Kuukausi 3	52	69***	77***
	Kuukausi 6	51	71***	75***
	Kuukausi 12	51	67**	71***
	Kuukausi 24	42	63***	64***
ACR50	Kuukausi 3	20	40***	49***
	Kuukausi 6	27	46***	56***
	Kuukausi 12	33	49**	55***

	Kuukausi 24	28	48***	49***
ACR70	Kuukausi 3	5	20***	26***
	Kuukausi 6	12	25***	37***
	Kuukausi 12	15	28**	38***
	Kuukausi 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Riittämätön vaste MTX:iin				
Pääte-tapahtuma	**Aika**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N = 384**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 376**	**Adalimumabi + MTX N = 386**
ACR20	Kuukausi 3	62,50	70,48ǂ	69,17
	Kuukausi 6	62,84	73,14ǂ	70,98
	Kuukausi 12	61,72	70,21ǂ	67,62
ACR50	Kuukausi 3	31,51	40,96ǂ	37,31
	Kuukausi 6	38,28	46,01ǂ	43,78
	Kuukausi 12	39,31	47,61ǂ	45,85
ACR70	Kuukausi 3	13,54	19,41ǂ	14,51
	Kuukausi 6	18,23	25,00ǂ	20,73
	Kuukausi 12	21,09	28,99ǂ	25,91

* p < 0,05
** p < 0,001
***p < 0,0001 lumelääkkeeseen verrattuna (metotreksaattiin verrattuna ORAL Start -tutkimuksessa)
ǂ p < 0,05 – 5 mg tofasitinibia + MTX verrattuna 5 mg:aan tofasitinibia ORAL Strategy -tutkimuksessa (normaalit p-arvot ilman monivertailukorjausta)
N = analysoitujen tutkittavien lukumäärä, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology -vastekriteereiden perusteella todettu ≥ 20, 50, 70 %:n paraneminen, NA = ei sovellettavissa (not applicable), MTX = metotreksaatti.

DAS28-4(ESR)-vaste
Potilaiden taudin aktiivisuutta osoittavat Disease Activity Score (DAS28-4[ESR]) indeksit olivat vaiheen 3 tutkimusten lähtötilanteessa keskimäärin 6,1–6,7. Annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä havaittiin tutkimuskuukautena 3 DAS28-4(ESR)-indeksien pienentyneen merkitsevästi lähtötilanteesta (keskimääräinen paraneminen) 1,8–2,0 ja annoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä vastaavasti 1,9–2,2 verrattuna lumehoitoon (0,7–1,1). DAS28-indeksillä osoitetun kliinisen remission (DAS28-4(ESR) < 2,6) saavuttaneiden potilaiden osuus tutkimuksissa ORAL Step, ORAL Sync ja ORAL Standard esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11: Tutkimuskuukausina 3 ja 6 DAS28-4(ESR) < 2,6 remission saavuttaneiden tutkittavien lukumäärä (%)

	Ajankohta	**N**	**%**
ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän (TNF) estäjään			
Tofasitinibi 5 mg x 2 + MTX	Kuukausi 3	133	6
Tofasitinibi 10 mg x 2 + MTX	Kuukausi 3	134	8*
Lumelääke + MTX	Kuukausi 3	132	2
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon			
Tofasitinibi 5 mg x 2	Kuukausi 6	312	8*
Tofasitinibi 10 mg x 2	Kuukausi 6	315	11***
Lumelääke	Kuukausi 6	158	3
ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)			
Tofasitinibi 5 mg x 2 + MTX	Kuukausi 6	198	6*
Tofasitinibi 10 mg x 2 + MTX	Kuukausi 6	197	11***
Adalimumabi 40 mg s.c. joka toinen viikko + MTX	Kuukausi 6	199	6*
Lumelääke + MTX	Kuukausi 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 verrattuna lumehoitoon, s.c. = ihon alle, N = analysoitujen tutkittavien lukumäärä, DAS28 = taudin aktiivisuutta 28 nivelessä osoittava pisteytys (Disease Activity Scale 28 joints), ESR = lasko (Erythrocyte Sedimentation Rate)

Röntgenologisesti todennettu vaste
Tutkimuksissa ORAL Scan ja ORAL Start rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estoa arvioitiin röntgenologisesti, ja se ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden ja nivelraon kaventumista (JSN) kuvaavien pisteiden keskimääräisenä muutoksena tutkimuskuukausina 6 ja 12 lähtötilanteeseen nähden.

Tutkimuksessa ORAL Scan tofasitinibiannokset 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä peruslääkityksenä käytetyn metotreksaatin kanssa estivät tutkimuskuukausina 6 ja 12 rakenteellisten vaurioiden etenemistä tilastollisesti merkitsevästi enemmän lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään verrattuna. Tofasitinibiannosten 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja metotreksaatin yhdistelmän vaikutus rakenteellisten nivelvaurioiden keskimääräiseen etenemiseen oli samankaltainen (ei tilastollisesti merkitsevä). Eroosion ja JSN-pisteiden analyysi oli yhdenmukainen kokonaistulosten kanssa.

Lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 78 %:lla potilaista ei havaittu röntgenologista taudin etenemistä (mTSS-muutos enintään 0,5) tutkimuskuukautena 6 verrattuna 89 %:iin tofasitinibiannoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 87 %:iin tofasitinibiannoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä metotreksaatin kanssa saaneisiin potilaisiin. Kumpikin tulos oli lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään verrattuna merkitsevä.

Tutkimuksessa ORAL Start tofasitinibimonoterapia esti tutkimuskuukausina 6 ja 12 rakenteellisten vaurioiden etenemistä merkitsevästi enemmän metotreksaattiin verrattuna, kuten taulukossa 12 esitetään. Tämä vaikutus säilyi tutkimuskuukauteen 24 saakka. Eroosion ja JSN-pisteiden analyysit olivat yhdenmukaiset kokonaistulosten kanssa.

Metotreksaattiryhmässä 70 %:lla potilaista ei havaittu röntgenologisesti taudin etenemistä tutkimuskuukautena 6 verrattuna 83 %:iin tofasitinibiannoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 90 %:iin tofasitinibiannoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Kumpikin tulos oli metotreksaattiin verrattuna tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 12: Röntgenologiset muutokset tutkimuskuukausina 6 ja 12

	ORAL Scan: riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)				
	Lumelääke + MTX N=139 Keskiarvo (SD)[a]	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N=277 Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen[b] (luottamusväli)**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX N=290 Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen[b] (luottamusväli)**
mTSS[c] Lähtötilanne Kuukausi 6 Kuukausi 12	 33 (42) 0,5 (2,0) 1,0 (3,9)	 31 (48) 0,1 (1,7) 0,3 (3,0)	 - -0,3 (-0,7; -0,0) -0,6 (-1,3; -0,0)	 37 (54) 0,1 (2,0) 0,1 (2,9)	 - -0,4 (-0,8; -0,0) -0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: Ei aiempaa MTX-hoitoa				
	MTX N = 168 Keskiarvo (SD)[a]	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N = 344 Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk Keskimääräinen ero metotreksaattiin[d] (luottamusväli)**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk N = 368 Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk Keskimääräinen ero metotreksaattiin[d] (luottamusväli)**
mTSS[c] Lähtötilanne Kuukausi 6	 16 (29) 0,9 (2,7)	 20 (41) 0,2 (2,3)	 - -0,7 (-1,0; -0,3)	 19 (39) 0,0 (1,2)	 - -0,8 (-1,2; -0,4)

Kuukausi 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)

[a] SD = keskihajonta (Standard Deviation)
[b] Tofasitinibin ja lumelääkkeen erotuksen pienimmän neliösumman ero (95 %:n luottamusväli)
[c] Tutkimuskuukauden 6 ja tutkimuskuukauden 12 tiedot osoittavat keskimuutoksen lähtötilanteesta
[d] Tofasitinibin ja metotreksaatin erotuksen pienimmän neliösumman ero (95 %:n luottamusväli)

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Tofasitinibihoidon yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä HAQ-DI-indeksillä mitattuna. Tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla todettiin fyysisen toimintakyvyn merkittävästi suurempi paraneminen lumelääkkeeseen verrattuna lähtötilanteesta tutkimuskuukauteen 3 (tutkimukset ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Step) ja tutkimuskuukauteen 6 (tutkimukset ORAL Sync ja ORAL Standard). Tutkimuksissa ORAL Solo ja ORAL Sync tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti enemmän jo viikolla 2. HAQ-DI-indeksien muutokset lähtötilanteesta tutkimuksissa ORAL Standard, ORAL Step ja ORAL Sync esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13: HAQ-DI-indeksien keskimääräinen muutos (LS mean) lähtötilanteesta tutkimuskuukautena 3

Lumelääke + MTX	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX**	**Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko + MTX**
ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)			
N=96	**N=185**	**N=183**	**N=188**
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän (TNF) estäjään			
N=118	**N=117**	**N=125**	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Lumelääke + DMARD(eja)	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + DMARD(eja)**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + DMARD(eja)**	
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon			
N=147	**N=292**	**N=292**	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** $p < 0,0001$, tofasitinibi versus lumelääke + MTX, LS = pienimmät neliösummat, N = potilaiden lukumäärä, NA = ei sovellettavissa. HAQ-DI = toimintakykyindeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

Terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin Short Form Health Survey -kyselyllä (SF-36). Tofasitinibiannoksia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden elämänlaatu oli parantunut lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna huomattavasti enemmän lähtötilanteesta tutkimusten ORAL Solo, ORAL Scan ja ORAL Step tutkimuskuukauteen 3 mennessä, mikä todettiin SF-36-kyselyn kaikissa 8 osiossa samoin kuin fyysisen osion yhteenvedossa (Physical Component Summary) ja henkisen osion yhteenvedossa (Mental Component Summary). Tutkimuksen ORAL Scan SF-36-kyselyssä todettu keskimääräinen paraneminen säilyi tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Väsymyksen (fatigue) vähenemistä arvioitiin kaikissa tutkimuksissa FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) -asteikolla tutkimuskuukautena 3. Väsymyksen todettiin kaikissa viidessä tutkimuksessa vähentyneen lähtötilanteesta huomattavasti enemmän 5 mg tai 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tutkimuksissa ORAL Standard ja ORAL Scan tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden FACIT-F-pisteiden keskimääräinen paraneminen säilyi tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Kaikissa tutkimuksissa unen laadun paranemista arvioitiin tutkimuskuukautena 3 nukkumiseen kohdistuvaa hoitotulosta arvioivan MOS-Sleep-mittarin (Medical Outcomes Study Sleep)

univaikeuksia osoittavien yhteenvetopisteytysten Sleep Problems Index I ja II avulla. Tutkimuksissa ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Scan kummallakin asteikolla mitattuna unen laadun todettiin parantuneen lähtötilanteesta 5 mg tai 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla huomattavasti enemmän verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tutkimuksissa ORAL Standard ja ORAL Scan kummallakin asteikolla todettu keskimääräinen paraneminen säilyi tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Kliinisten vasteiden kesto

Hoidon tehon kestoa arvioitiin pisimmillään kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa ACR20-, ACR50-, ACR70-vasteiden perusteella. HAQ-DI-indeksien ja DAS28-4(ESR)-indeksien keskimääräiset (mean) muutokset säilyivät kaikissa tofasitinibihoitoa saaneissa ryhmissä tutkimusten loppuun saakka.

Tofasitinibihoidon tehon säilymisestä 5 vuoteen saakka on saatu näyttöä myös satunnaistetusta myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä turvallisuutta koskeneesta tutkimuksesta, jossa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä, sekä päättyneistä enimmillään 8 vuoden pituisista avoimista pitkäkestoisista seurantatutkimuksista.

Pitkäaikaiset kontrolloidut turvallisuustiedot

Tutkimus ORAL Surveillance (A3921133) oli laaja (N = 4 362), satunnaistettu vaikuttavalla vertailuvalmisteella kontrolloitu myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuuden seurantatutkimus, johon osallistui vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita. Potilailla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä (sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiksi määritellään tupakointi, diagnosoitu hypertensio, diabetes mellitus, ennenaikainen sepelvaltimotauti suvussa, aiempi sepelvaltimotauti, mukaan lukien aiempi revaskularisaatiotoimenpide, sepelvaltimon ohitusleikkaus, sydäninfarkti, sydämenpysähdys, epästabiili angina pectoris, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä ja nivelreumaan liittyvä nivelenulkoinen sairaus, esim. kyhmyt, Sjögrenin oireyhtymä, kroonisesta sairaudesta aiheutunut anemia, keuhkomanifestaatiot). Potilailla oli oltava vakiintunut metotreksaattiannostus tutkimuksen alkaessa. Annoksen muuttaminen oli sallittua tutkimuksen aikana.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 avoimeen hoitoon, joka oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa, 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa tai TNF:n estäjähoito (TNF:n estäjä oli joko 50 mg etanerseptiä kerran viikossa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat todettu syöpä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ja todettu vakava sydämen ja verisuoniston haittatapahtuma (MACE; major adverse cardiovascular event); päätetapahtumat varmistettiin keskitetysti (adjudicated endpoints) ja niiden kumulatiivinen ilmaantuvuus ja tilastollinen arviointi olivat sokkoutettuja. Tutkimuksen voimalaskelma perustui tapahtumiin (event-powered study), ja sen ohella edellytettiin vähintään 1500 potilaan seuraamista 3 vuoden ajan. Tutkimushoito 10 mg:lla tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa lopetettiin, ja potilaiden hoidoksi vaihdettiin 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa laskimotromboemboliatapahtumien annosriippuvaisen signaalin vuoksi. Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneen ryhmän osalta ennen annoksen vaihtamista ja sen jälkeen kerätyt tiedot analysoitiin alun perin satunnaistetussa hoitoryhmässä.

Tutkimus ei täyttänyt yhdistettyjen tofasitinibiannosten ja TNF-estäjien väliselle ensisijaiselle vertailulle asetettua non-inferiority-kriteeriä, koska riskitiheyksien suhteelle asetettu 95 %:n luottamusvälin yläraja ylitti etukäteen määritetyn non-inferiority-kriteerin 1,8 todettujen MACE-tapahtumien ja todettujen syöpien osalta (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta).

Seuraavassa esitetään lopulliset tulokset MACE-tapahtumien, sydäninfarktin, syöpien (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), keuhkosyövän ja lymfooman osalta kustakin satunnaistetusta hoitoryhmästä. Turvallisuutta koskeneen välianalyysin (2019) tulokset ilmoitetaan laskimotromboemboliasta, vakavista infektioista sekä kuolemantapauksista.

MACE (mukaan lukien sydäninfarkti)

Muiden kuin kuolemaan johtaneiden sydäninfarktien määrän todettiin lisääntyneen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF-estäjiä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Taulukko 14: MACE:n ja sydäninfarktin ilmaantumistiheys ja riskitiheyksien suhde

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	**Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa[a]**	**Molemmat tofasitinibi-annokset[b]**	**TNF-estäjä (TNFi)**
MACE[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Kuolemaan johtanut sydäninfarkti[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Muu kuin kuolemaan johtanut sydäninfarkti[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

[a] Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.
[b] Yhdistetty tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja tofasitinibiannos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.
[c] Hoidon aikana tai 60 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta ilmaantuneiden tapahtumien perusteella.
Lyhenteet: MACE = vakava sydämen ja verisuoniston haittatapahtuma, TNF = tuumorinekroositekijä, IR = ilmaantumistiheys (incidence rate), HR = riskitiheyksien suhde (hazard ratio), CI = luottamusväli (confidence interval), Inf = ääretön (infinity)

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat sydäninfarktin (kuolemaan johtava ja muu kuin kuolemaan johtava) kehittymistä ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä ≥ 65 vuotta, miespuolinen, nykyinen tai aiempi tupakointi, potilaan sairastama diabetes ja sepelvaltimotauti (johon sisältyy sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, stabiili angina pectoris tai sepelvaltimotoimenpide) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Syövät

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla havaittiin syövän lisääntymistä, erityisesti keuhkosyövän ja lymfooman (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), TNF-estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna.

Taulukko 15: Syöpien ilmaantumistiheys ja riskitiheyksien suhde ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta[a]

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	**Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa[b]**	**Molemmat tofasitinibi-annokset[c]**	**TNF-estäjä (TNFi)**
Syövät NMSC:tä lukuun ottamatta				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Keuhkosyöpä				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	

Lymfooma				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

[a] Hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen tutkimuksen loppuun mennessä esiintyneiden tapahtumien perusteella
[b] Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden potilaiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.
[c] Tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja annos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.
Lyhenteet: NMSC = ei-melanoottinen ihosyöpä, TNF = tuumorinekroositekijä, IR = ilmaantumistiheys (incidence rate), HR = riskitiheys (hazard ratio), CI = luottamusväli

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat syövän kehittymistä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä ≥ 65 vuotta, nykyinen tai aiempi tupakointi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Laskimotromboembolia
Tutkimuksen A3921133 välianalyysissä havaittiin tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboembolioiden suurentunut ja annosriippuvainen ilmaantuvuus verrattuna TNF:n estäjiä saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.8). Valtaosa näistä tapahtumista oli vakavia, ja joissakin tapauksissa keuhkoembolia johti potilaan kuolemaan. Keuhkoembolioiden ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32–0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12–0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02–0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96 (1,75–20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81–11,06) verrattuna TNF:n estäjiin. Syvien laskimotukosten ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,38 (0,20–0,67), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,30 (0,14–0,55) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,18 (0,07–0,39) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde syvien laskimotukosten suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,13 (0,80–5,69) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,66 (0,60–4,57) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kuolleisuus
Tutkimuksen A3921133 välianalyysissa tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuuden, joka ilmeni tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, havaittiin lisääntyneen TNF:n estäjiin verrattuna. Ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,89 (0,59–1,29), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,57 (0,34–0,89) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,27 (0,12–0,51); riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,28 (1,55–6,95) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,11 (0,96–4,67) verrattuna TNF:n estäjiin. Kuolleisuus johtui pääasiassa sydän- ja verisuonitapahtumista, infektioista ja syövistä.

Sydän- ja verisuonikuolleisuuden, joka ilmeni tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,45 (0,24–0,75), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,24 (0,10–0,47) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,21 (0,08–0,43); ilmaantuvuustiheyksien suhde (incident rate ratio, IRR) (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,12 (0,80–6,20) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,14 (0,36–3,70) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kuolemaan johtaneiden infektioiden, jotka ilmenivät tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, ilmaantumistiheys 100 potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,22 (0,09–0,46), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,18 (0,07–0,39) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,06 (0,01–0,22); ilmaantuvuustiheyksien suhde (IRR) (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,70 (0,71–36,5) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,00 (0,54–30,4) verrattuna TNF:n estäjiin.

Vakavat infektiot
Välianalyysissa vakavien infektioiden, jotka eivät johtaneet kuolemaan, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,51 (2,93–4,16), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,35 (2,78–4,01) ja TNF:n estäjiä saaneilla 2,79 (2,28–3,39). Tutkimuksessa A3921133 vakavien (kuolemaan johtaneiden ja johtamattomien) infektioiden riski lisääntyi entisestään yli 65-vuotiailla potilailla nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Nivelpsoriaasi
Kalvopäällysteisten tofasitinibitablettien tehoa ja turvallisuutta aikuispotilaiden aktiivisen (≥ 3 turvonnutta ja ≥ 3 aristavaa niveltä) nivelpsoriaasin (PsA) hoidossa on arvioitu 2 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa. Potilailla oli oltava aktiivinen läiskäpsoriaasi seulontakäynnillä. Kummassakin tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR20-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus ja HAQ-DI-indeksin muutos lähtötilanteesta tutkimuskuukauden 3 kohdalla.

Tutkimuksessa PsA-I (OPAL BROADEN) arvioitiin 422:ta potilasta, joiden aiempi vaste csDMARD-lääkkeeseen (MTX 92,7 %:lla potilaista) oli riittämätön (tehon puutteen tai intoleranssin vuoksi); 32,7 %:lla tämän tutkimuksen potilaista aiempi vaste > 1 csDMARD-lääkkeeseen tai 1 csDMARD-lääkkeeseen ja synteettiseen DMARD -täsmälääkkeeseen (tsDMARD) oli riittämätön. OPAL BROADEN tutkimuksessa aiempi TNF:n estäjähoito ei ollut sallittua. Kaikkien potilaiden hoitoon oli kuuluttava 1 samanaikainen csDMARD; 83,9 % potilaista sai samanaikaisesti MTX:ää, 9,5 % sulfasalatsiinia ja 5,7 % leflunomidia. Nivelpsoriaasin keston mediaani oli 3,8 vuotta. Lähtötilanteessa 79,9 %:lla potilaista oli entesiitti ja 56,2 %:lla daktyliitti. Tofasitinibihoitoon satunnaistetut potilaat saivat tofasitinibia joko 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 kuukauden ajan. Lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirrettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla sokkoutetusti ryhmiin, joista toinen sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja toinen tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tutkimuskuukauteen 12 asti. Adalimumabihoitoon (vaikuttavan vertailuvalmisteen ryhmä) satunnaistetut potilaat saivat 40 mg ihon alle joka toinen viikko 12 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa PsA-II (OPAL BEYOND) arvioitiin 394:ää potilasta, jotka olivat lopettaneet TNF:n estäjähoidon tehon puutteen tai intoleranssin vuoksi; 36,0 %:lla aiempi vaste > 1 biologiseen DMARD-lääkkeeseen oli ollut riittämätön. Kaikilla potilailla oli oltava 1 samanaikainen csDMARD; 71,6 % potilaista sai samanaikaisesti MTX:ää, 15,7 % sulfasalatsiinia ja 8,6 % leflunomidia. Nivelpsoriaasin keston mediaani oli 7,5 vuotta. Lähtötilanteessa 80,7 %:lla potilaista oli entesiitti ja 49,2 %:lla daktyliitti. Tofasitinibihoitoon satunnaistetut potilaat saivat joko 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 kuukauden ajan. Lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirrettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla sokkoutetusti tofasitinibiryhmiin, joista toinen sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja toinen tofasitinibia10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tutkimuskuukauteen 6 asti.

Merkit ja oireet
Lumelääkkeeseen verrattuna tofasitinibihoito paransi nivelpsoriaasin joitakin merkkejä ja oireita merkitsevästi ACR20-vastekriteereillä arvioituna tutkimuskuukauden 3 kohdalla. Taulukossa 16 on esitetty tulokset tärkeistä tehoa koskeneista päätetapahtumista.

Taulukko 16: Kliinisen vasteen saavuttaneiden nivelpsoriaasipotilaiden osuus (%) ja keskimääräinen muutos lähtötilanteesta tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND

	Perinteinen synteettinen DMARD Riittämätön hoitovaste[a] (ei aiempaa TNFi-hoitoa)			**Riittämätön vaste TNF:n estäjähoitoon[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND[c]**	
Hoito-	**Lume-**	**Tofasitinibi**	**Adalimumabi 40 mg**	**Lume-**	**Tofasitinibi**

ryhmä	lääke	5 mg x 2/vrk	ihon alle joka toinen viikko	lääke	5 mg x 2/vrk
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Kuukausi 3	33 %	50 %[d,*]	52 %[*]	24 %	50 %[d,***]
Kuukausi 6	NA	59 %	64 %	NA	60 %
Kuukausi 12	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Kuukausi 3	10 %	28 %[e,**]	33 %[***]	15 %	30 %[e,*]
Kuukausi 6	NA	38 %	42 %	NA	38 %
Kuukausi 12	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Kuukausi 3	5 %	17 %[e,*]	19 %[*]	10 %	17 %
Kuukausi 6	NA	18 %	30 %	NA	21 %
Kuukausi 12	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI[f]					
Kuukausi 3	−0,4	−0,8	−1,1[*]	−0,5	−1,3[*]
Kuukausi 6	NA	−1,3	−1,3	NA	−1,5
Kuukausi 12	NA	−1,7	−1,6	-	-
ΔDSS[f]					
Kuukausi 3	−2,0	−3,5	−4,0	−1,9	−5,2[*]
Kuukausi 6	NA	−5,2	−5,4	NA	−6,0
Kuukausi 12	NA	−7,4	−6,1	-	-
PASI75[g]					
Kuukausi 3	15 %	43 %[d,***]	39 %[**]	14 %	21 %
Kuukausi 6	NA	46 %	55 %	NA	34 %
Kuukausi 12	NA	56 %	56 %	-	-

[*] Nominaalinen $p \leq 0{,}05$; [**] nominaalinen $p < 0{,}001$; [***] nominaalinen $p < 0{,}0001$ vaikuttavan hoidon suhteen verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuskuukauden 3 kohdalla.
Lyhenteet: BSA = BSA-arvo; ΔLEI = Leedsin entesiitti-indeksin (Leeds Enthesitis Index) muutos lähtötilanteesta; ΔDSS = daktyliitin vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän (Dactylitis Severity Score) muutos lähtötilanteesta; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology -vasteen paraneminen ≥ 20 %, ≥ 50 %, ≥ 70 %; csDMARD = perinteinen synteettinen tautiprosessia hidastava reumalääke; N = satunnaistettujen ja hoidettujen potilaiden lukumäärä; NA = ei sovellettavissa, koska tietoja lumehoidosta on saatavilla vain tutkimuskuukauteen 3 asti, jolloin lumelääkettä saaneet siirrettiin saamaan joko tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa; TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä; PASI = psoriaasin pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaava indeksi (Psoriasis Area and Severity Index); PASI75 = PASI-indeksin paraneminen ≥ 75 %.

[a] Riittämätön vaste vähintään 1 csDMARD-lääkkeeseen tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.
[b] Riittämätön vaste vähintään 1 TNF:n estäjään tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.
[c] OPAL BEYOND -tutkimuksen kesto oli 6 kuukautta.
[d] Saavutti globaalin tilastollisen merkitsevyyden p-arvolla ≤ 0,05 ennalta määritellyn alaspäin askeltavan testausproseduurin mukaisesti.
[e] Saavutti tilastollisen merkitsevyyden ACR-perheessä (ACR50 ja ACR70) p-arvolla ≤ 0,05 ennalta määritellyn alaspäin askeltavan (step down) testausproseduurin mukaisesti.
[f] Potilaille, joilla pistemäärä lähtötilanteessa > 0.
[g] Potilaille, joilla lähtötilanteessa BSA ≥ 3 % ja PASI > 0.

Lumelääkkeeseen verrattuna ACR20-vasteet olivat tutkimuskuukauden 3 kohdalla merkitsevästi suuremmat sekä niillä tofasitinibia 5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa TNF:n estäjähoitoa, että niillä, joiden vaste TNF:n estäjähoitoon oli riittämätön. Ikää, sukupuolta, rotua, lähtötilanteen tautiaktiivisuutta ja PsA:n alatyyppiä koskeneissa tutkimuksissa ei tunnistettu eroja tofasitinibivasteen suhteen. Niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli mutiloiva artriitti tai aksiaalinen tautimuoto, oli liian pieni merkityksellistä arviointia varten. Lumelääkkeeseen verrattuna ACR20-vasteen saaneiden osuus havaittiin kummassakin tutkimuksessa tilastollisesti merkitseväksi jo viikolla 2 (ensimmäinen lähtötilanteen jälkeinen arviointi) ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tutkimuksessa OPAL BROADEN vähäisen tautiaktiivisuuden (minimal disease activity, MDA) vaste saavutettiin 26,2 %:lla ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 25,5 %:lla adalimumabiryhmässä ja 6,7 %:lla lumelääkeryhmässä (tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa -hoidon ero lumelääkkeeseen verrattuna: 19,5 % [95 %:n luottamusväli: 9,9; 29,1]) tutkimuskuukauden 3 kohdalla. Tutkimuksessa OPAL BEYOND vähäinen tautiaktiivisuus saavutettiin 22,9 %:lla potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 14,5 %:lla lumelääkettä saaneilla potilailla. Ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ei kuitenkaan saavutettu nominaalista tilastollista merkitsevyyttä (hoitoero lumelääkkeeseen verrattuna 8,4 % [95 %:n luottamusväli: −1,0; 17,8] tutkimuskuukauden 3 kohdalla).

Röntgenologisesti todennettu vaste
Tutkimuksessa OPAL BROADEN rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä arvioitiin röntgenologisesti tutkimuskuukauden 12 kohdalla van der Heijde -muokattujen Sharpin kokonaispisteiden (van der Heijde modified Total Sharp Score, mTSS) avulla ja niiden potilaiden osuutena, joilla tauti oli röntgenologisesti edennyt (mTSS-suurenema lähtötilanteesta yli 0,5). Tutkimuskuukauden 12 kohdalla tauti ei ollut röntgenologisesti edennyt 96 %:lla potilaista, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, eikä 98 %:lla potilaista, jotka saivat adalimumabia 40 mg ihon alle joka toinen viikko (mTSS-suurenema lähtötilanteesta alle tai yhtä suuri kuin 0,5).

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu
Fyysisen toimintakyvyn paranemista mitattiin HAQ-DI-indeksillä. Lumelääkkeeseen verrattuna fyysisen toimintakyvyn osoitettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla parantuneen lähtötilanteesta enemmän ($p \leq 0,05$) potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. taulukko 17).

Taulukko 17: HAQ-DI-indeksin muutos lähtötilanteesta PsA-tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND

	HAQ-DI-indeksin muutos (LS mean) lähtötilanteesta				
	Riittämätön vaste perinteisiin synteettisiin DMARD-lääkkeisiin[a] (ei aiempaa TNFi-hoitoa)			**Riittämätön vaste TNF:n estäjähoitoon[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND**	
Hoitoryhmä	**Lume-lääke**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk**	**Adalimumabi 40 mg ihon alle kahden viikon välein**	**Lume-lääke**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk**
N	104	107	106	131	129
Kuukausi 3	−0,18	−0,35[c,*]	−0,38[*]	−0,14	−0,39[c,***]
Kuukausi 6	NA	−0,45	−0,43	NA	−0,44
Kuukausi 12	NA	−0,54	−0,45	NA	NA

[*] Nominaalinen $p \leq 0,05$; [***] nominaalinen $p < 0,0001$ vaikuttavalla aineella annetun hoidon suhteen verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuskuukauden 3 kohdalla.
Lyhenteet: DMARD = tautiprosessia hidastava reumalääke; HAQ-DI = toimintakykyindeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index); N = potilaiden kokonaismäärä tilastollisessa analyysissa; TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä.
[a] Riittämätön vaste vähintään yhteen perinteiseen synteettiseen DMARD (csDMARD) -lääkkeeseen tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.
[b] Riittämätön vaste vähintään yhteen TNF:n estäjään (TNFi) tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.
[c] Saavutti globaalin tilastollisen merkitsevyyden p-arvolla $\leq 0,05$ ennalta määritellyn alaspäin askeltavan (step down) testausprosessin mukaisesti.

HAQ-DI-indeksillä mitattuna hoitoon vastanneita (vaste määriteltiin indeksin pienenemisenä lähtötilanteesta $\geq 0,35$) oli tutkimuskuukauden 3 kohdalla tutkimuksessa OPAL BROADEN 53 % ja tutkimuksessa OPAL BEYOND 50 % ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kahdesti vuorokaudessa, vastaavasti 31 % ja 28 % lumelääkeryhmissä sekä 53 % ryhmässä, joka sai 40 mg adalimumabia ihon alle joka toinen viikko (vain tutkimuksessa OPAL BROADEN).

Terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin SF-36v2-kyselyllä ja väsymystä arvioitiin FACIT-F-asteikolla. Tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND todettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla suurempaa paranemista lähtötilanteeseen nähden seuraavissa mittareissa potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: SF-36v2-kyselyn fyysistä toimintakykyä koskenut osa-alue, SF-36v2-kyselyn fyysisen osion pistemäärä ja FACIT-F-pistemäärä (nominaalinen $p \leq 0,05$). SF-36v2-kyselyn ja FACIT-F-asteikon lähtötilanteesta parantuneet tulokset säilyivät tutkimuskuukauden 6 loppuun asti (OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND) ja tutkimuskuukauden 12 loppuun asti (OPAL BROADEN).

Tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND osoitettiin, että niveltulehduksesta johtuva kipu lievittyi (mitattuna VAS-asteikolla 0–100) lähtötilanteesta enemmän viikolla 2 (ensimmäinen lähtötilanteen jälkeinen arviointi) tutkimuskuukauden 3 loppuun asti potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kuin lumelääkettä saaneilla (nominaalinen $p \leq 0,05$).

Selkärankareuma

Tofasitinibin kliiniseen kehitysohjelmaan tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi sisältyi yksi lumekontrolloitu varmistava tutkimus (AS-I-tutkimus). AS-I-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 48 viikon pituinen kliininen tutkimus 269 aikuisella potilaalla, joiden vaste vähintään kahteen tulehduskipulääkkeeseen oli ollut riittämätön (riittämätön kliininen vaste tai intoleranssi). Potilaat satunnaistettiin ja he saivat sokkoutettuna joko 5 mg tofasitinibia tai lumelääkettä kaksi kertaa vuorokaudessa 16 viikon ajan, jonka jälkeen kaikki saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 32 viikon ajan. Potilailla oli aktiivinen tauti, jollaiseksi se määriteltiin sekä BASDAI-indeksin (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) että selkäkivun pistemäärällä (BASDAI-indeksin kysymys 2) vähintään 4 huolimatta hoidosta tulehduskipulääkkeillä, kortikosteroideilla tai tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD).

Noin 7 % potilaista käytti samanaikaisesti metotreksaattia ja 21 % potilaista sulfasalatsiinia lähtötilanteesta viikkoon 16 saakka. Potilaat saivat käyttää lähtötilanteesta viikkoon 48 saakka pieniä vakioannoksia suun kautta otettavia kortikosteroideja (8,6 % käytti näitä) ja/tai tulehduskipulääkkeitä (81,8 % käytti näitä). Potilaista 22 %:lla oli riittämätön vaste yhteen tai kahteen TNF:n estäjään. Ensisijainen päätetapahtuma oli arvioida niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ASAS20-vasteen viikolla 16.

Kliininen vaste

Tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ASAS20- ja ASAS40-vasteet viikolla 16 olivat parantuneet enemmän kuin lumehoitoa saaneiden (taulukko 18). Tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden vasteet säilyivät viikosta 16 viikkoon 48.

Taulukko 18: AS-I-tutkimuksen ASAS20- ja ASAS40-vasteet viikolla 16

	Lumelääke (N = 136)	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk (N = 133)**	**Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)**
ASAS20-vaste*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40-vaste*, %	13	41	28 (18, 38)**

* tyypin I virhe kontrolloitu.
** $p < 0,0001$.

Tofasitinibin teho osoitettiin potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet bDMARD-lääkkeitä, ja potilailla, joiden vaste TNF:n estäjiin oli riittämätön (IR) / jotka olivat aiemmin saaneet bDMARD-lääkkeitä (non-IR) (taulukko 19).

Taulukko 19: AS-I-tutkimuksen ASAS20- ja ASAS40-vasteet (%) viikolla 16 hoitohistorian mukaan

Aiempi hoitohistoria	**Tehon päätetapahtuma**	
	ASAS20	**ASAS40**

	Lume-lääke N	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N	Ero lume-lääkkeeseen (95 % CI)	Lume-lääke N	Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N	Ero lume-lääkkeeseen (95 % CI)
Ei aiempaa hoitoa bDMARD-lääkkeillä	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR tai aiempi hoito bDMARD-lääkkeillä (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = asteikolla 0–10 mitattuna vähintään kolmella osa-alueella ≥ 20 %:n paraneminen ja ≥ 1 yksikön lisäys lähtötilanteesta eikä muilla osa-alueilla ≥ 20 %:n ja ≥ 1 yksikön huononemista; ASAS40 = asteikolla 0–10 mitattuna vähintään kolmella osa-alueella ≥ 40 %:n paraneminen ja ≥ 2 yksikön lisäys lähtötilanteesta eikä muilla osa-alueilla lainkaan huononemista; bDMARD = tautiprosessia hidastava biologinen reumalääke; CI = luottamusväli (confidence interval); non-IR = ei riittämätöntä vastetta; TNFi-IR = riittämätön vaste tuumorinekroositekijän estäjiin.

5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa paransi yksittäisiä ASAS-vasteen osa-alueita ja muita taudin aktiivisuutta kuvaavia mittareita enemmän kuin lumelääke viikolla 16, kuten taulukossa 20 osoitetaan. Paraneminen säilyi 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla viikosta 16 viikkoon 48.

Taulukko 20: AS-I-tutkimuksen ASAS-osa-alueet ja muut taudin aktiivisuuden mittarit viikolla 16

	Lumelääke (N = 136)		Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk (N = 133)		
	Lähtö-tilanne (keskiarvo)	Viikko 16 (pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtö-tilanteesta)	Lähtö-tilanne (keskiarvo)	Viikko 16 (pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtö-tilanteesta)	Ero lume-lääkkeeseen (95 % CI)
ASAS-osa-alueet					
– Potilaan kokonaisarvio taudin aktiivisuudesta (Global Assessment of Disease Activity) (0–10)[a,*]	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Kokonaiskipu selkärangassa (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)**
– Tulehdus (0-10)[c,*]	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI-pisteet[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)**

* tyypin I virhe kontrolloitu.
** p < 0,0001.
[a] Mitattu numeerisella arviointiasteikolla, jossa 0 = ei aktiivinen tai ei kipua, 10 = hyvin aktiivinen tai vaikea-asteisin kipu.
[b] BASFI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) mitattu numeerisella arviointiasteikolla, jossa 0 = helppo ja 10 = mahdoton.
[c] Tulehdus on BASDAI-itsearvioinnissa jäykkyyttä raportoineiden kahden potilaan keskiarvo.
[d] BASDAI-indeksin (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) kokonaispisteet.
[e] BASMI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).
[f] Herkkä C-reaktiivisen proteiinin määritys.
[g] Selkärankareuman aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavat pisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] with C-reactive protein [CRP]).

Muut terveyteen liittyvät hoitotulokset
Selkärankareumaan liittyvää elämänlaatua osoittavien (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) ASQoL-kokonaispisteiden (-4,0 vs -2,0) ja kroonisen sairauden hoitoon liittyvää toimintakykyä väsymyksen perusteella arvioivat (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) FACIT-F-kokonaispisteet (6,5 vs 3,1) olivat viikolla 16 parantuneet 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla lähtötilanteesta enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla (p < 0,001). SF-36v2-kyselyn (Short Form health survey version 2) fyysistä vointia koskevassa PCS-osiossa (Physical Component Summary) 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla paraneminen lähtötilanteeseen nähden oli viikolla 16 yhdenmukaisesti suurempaa kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla.

Haavainen paksusuolitulehdus
Kalvopäällysteisten tofasitinibitablettien tehoa ja turvallisuutta aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen (Mayo-asteikolla 6–12; endoskooppinen pisteytys ≥ 2 ja peräsuoliverenvuodon pisteytys ≥ 1) hoitoon arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa: 2 identtistä induktiotutkimusta (OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2), joiden jälkeen tehtiin 1 ylläpitohoitoa koskeva tutkimus (OCTAVE Sustain). Tutkimuksiin mukaan otetuilla potilailla vähintään yhden tavanomaisen hoidon, mukaan lukien kortikosteroidien, immuniteettia muuntavien lääkevalmisteiden ja/tai jonkin TNF:n estäjän, piti olla epäonnistunut. Suun kautta otettavien aminosalisylaattien ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö tasaisella annostuksella (prednisoni tai vastaava 25 mg:n vuorokausiannoksiin saakka) oli sallittu; kortikosteroidihoito piti lopettaa vähitellen 15 viikon kuluessa ylläpitohoitoa koskevaan tutkimukseen tulon jälkeen. Tofasitinibia käytettiin haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon monoterapiana (eli ilman biologisten ja immunosuppressiivisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä).

Taulukossa 21 esitetään lisätiedot tutkimusten koeasetelmasta ja potilaiden ominaisuuksista.

Taulukko 21. Vaiheen 3 kliiniset tutkimukset haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille kaksi kertaa vuorokaudessa annetuilla 5 mg ja 10 mg tofasitinibiannoksilla

	OCTAVE Induction 1	**OCTAVE Induction 2**	**OCTAVE Sustain**
Hoitoryhmät (satunnaistamissuhde)	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa lumelääke (4:1)**	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa lumelääke (4:1)**	**Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa lumelääke (1:1:1)**
Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden lkm	598	541	593
Tutkimuksen kesto	8 viikkoa	8 viikkoa	52 viikkoa
Ensisijainen tehon päätetapahtuma	Remissio	Remissio	Remissio

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Keskeiset toissijaiset tehon päätetapahtumat	Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen	Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen	Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen Pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidien käyttöä potilailla, joiden sairaus oli lähtötilanteessa remissiossa
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Aiemman kortikosteroidihoidon epäonnistuminen	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Aiemman immunosuppressiivisen hoidon epäonnistuminen	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Kortikosteroidien käyttö lähtötilanteessa	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Lyhenteet: TNF=tuumorinekroositekijä

Tofasitinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa (OCTAVE Open). OCTAVE Open -tutkimukseen osallistujiksi soveltuivat toisessa kahdesta induktiotutkimuksesta (OCTAVE Induction 1 tai OCTAVE Induction 2) kyseisen tutkimuksen päättymiseen saakka mukana olleet potilaat, jotka eivät saaneet kliinistä vastetta tai jotka olivat mukana ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa (OCTAVE Sustain) tai vetäytyivät ylläpitohoitoa koskeneesta tutkimuksesta varhaisvaiheessa hoidon epäonnistumisen vuoksi. Niiden tutkimuksissa OCTAVE Induction 1 tai OCTAVE Induction 2 mukana olleiden potilaiden, jotka eivät saaneet kliinistä vastetta oltuaan OCTAVE Open -tutkimuksessa mukana 8 viikkoa, piti keskeyttää tutkimukseen OCTAVE Open osallistuminen. Potilaiden piti myös lopettaa kortikosteroidihoito vähitellen tultuaan mukaan tutkimukseen OCTAVE Open.

Induktiohoidon tehoa koskevat tiedot (OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2)
Tutkimusten OCTAVE Induction 1 ja OCTAVE Induction 2 ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden sairaus oli remissiossa viikolla 8; keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden limakalvossa oli viikolla 8 todettu endoskopiassa paranemista. Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (kokonaispisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2, eikä yhdenkään osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskooppinen pisteytys 0 tai 1.

Kuten taulukossa 22 osoitetaan, kummassakin tutkimuksessa huomattavasti suurempi osa tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin oli saavuttanut viikolla 8 remission, endoskopiassa todettua limakalvon paranemista ja kliinisen vasteen.

Tehoa koskevat tulokset, jotka perustuvat endoskopian tulkintaan tutkimuskeskuksessa, olivat yhdenmukaiset niiden tulosten kanssa, jotka perustuvat endoskopian keskitettyyn tulkintaan.

Taulukko 22. Tehoa koskevan päätetapahtuman viikolla 8 saavuttaneiden potilaiden osuus (OCTAVE induction study 1 ja OCTAVE induction study 2)

	OCTAVE induction study 1			
	Endoskopian keskitetty tulkinta		Endoskopian paikallinen tulkinta	
Päätetapahtuma	**Lumelääke**	**Tofasitinibi 10 mg**	**Lumelääke**	**Tofasitinibi 10 mg**

		kaksi kertaa vuorokaudessa		kaksi kertaa vuorokaudessa
	N = 122	**N = 476**	**N = 122**	**N = 476**
Remissio[a]	8,2 %	18,5 %‡	11,5 %	24,8 %‡
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen[b]	15,6 %	31,3 %†	23,0 %	42,4 %*
Endoskopiassa todettu limakalvon normalisoituminen[c]	1,6 %	6,7 %‡	2,5 %	10,9 %‡
Kliininen vaste[d]	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*
	OCTAVE induction study 2			
	Endoskopian keskitetty tulkinta		**Endoskopian paikallinen tulkinta**	
Päätetapahtuma	**Lumelääke**	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa**	**Lumelääke**	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa**
	N = 112	**N = 429**	**N = 112**	**N = 429**
Remissio[a]	3,6 %	16,6 %†	5,4 %	20,7 %†
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen[b]	11,6 %	28,4 %†	15,2 %	36,4 %*
Endoskopiassa todettu limakalvon normalisoituminen[c]	1,8 %	7,0 %‡	0,0 %	9,1 %‡
Kliininen vaste[d]	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

* $p < 0,0001$; † $p < 0,001$; ‡ $p < 0,05$.
N = potilaiden lukumäärä analyysijoukossa.

a. Ensisijainen päätetapahtuma: Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (pisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2, eikä yhdenkään osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0.

b. Keskeinen toissijainen päätetapahtuma: Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0 (normaali tai inaktiivinen tauti) tai 1 (punoitusta, heikentynyt verisuonitus).

c. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0.

d. Kliiniseksi vasteeksi määriteltiin pisteytyksen pieneneminen Mayo-asteikolla lähtötilanteesta ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 % sekä lisäksi peräsuoliverenvuodon pisteytyksen pieneneminen ≥ 1 piste tai peräsuoliverenvuodon absoluuttinen pisteytys 0 tai 1.

Kummassakin niiden potilaiden osajoukossa, joilla aiempi hoito TNF:n estäjillä oli tai ei ollut epäonnistunut, suurempi osa tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin saavutti remission ja endoskopiassa todettiin limakalvon paranemista viikolla 8. Tämä ero hoidossa oli yhdenmukainen näiden kahden osajoukon välillä (taulukko 23).

Taulukko 23. Niiden potilaiden osuus, jotka olivat viikolla 8 saavuttaneet ensisijaisen ja keskeisen toissijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman, TNF:n estäjähoidon mukaan esitettynä (tutkimukset OCTAVE induction study 1 ja OCTAVE induction study 2; endoskopian keskitetty tulkinta)

OCTAVE induction study 1		
Päätetapahtuma	**Lumelääke N = 122**	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 476**
Remissio[a]		
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista[b]	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen[c]		
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista[b]	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)
OCTAVE induction study 2		
Päätetapahtuma	**Lumelääke N = 112**	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 429**
Remissio[a]		
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista[b]	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen[c]		
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista[b]	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = tuumorinekrositekijä; N = potilaiden lukumäärä analyysijoukossa.

a. Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (pisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2, eikä yhdenkään osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0.

b. Mukana potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa TNF:n estäjillä

c. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0 (normaali tai inaktiivinen tauti) tai 1 (punoitusta, heikentynyt verisuonitus).

Tofasitinibia10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja lumelääkettä saaneiden välillä havaittiin jo ensimmäisellä sovitulla tutkimuskäynnillä viikolla 2 sekä jokaisella käynnillä sen jälkeen merkittäviä eroja peräsuoliverenvuotoa, ulostamistiheyttä sekä Mayo-asteikon osapisteytyksiä koskevissa muutoksissa lähtötilanteesta.

Ylläpitohoito (OCTAVE Sustain)

Potilaat, jotka olivat mukana toisessa kahdesta induktiohoitoa koskeneesta tutkimuksesta 8 viikon ajan ja saivat kliinisen vasteen, satunnaistettiin uudelleen tutkimukseen OCTAVE Sustain; kaikkiaan 593 potilaasta 179 potilaan (30,2 %) sairaus oli remissiossa tutkimuksen OCTAVE Sustain lähtötilanteessa.

Tutkimuksen OCTAVE Sustain ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden sairaus oli remissiossa viikolla 52. Kaksi keskeistä toissijaista päätetapahtumaa olivat niiden potilaiden osuus, joilla todettiin endoskopiassa paranemista viikolla 52, ja niiden potilaiden osuus, joilla oli pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidien käyttöä sekä viikolla 24 että viikolla 52, potilasjoukossa, jossa potilaiden sairaus oli remissiossa tutkimuksen OCTAVE Sustain lähtötilanteessa.

Kuten taulukossa 24 esitetään, merkittävästi suurempi osa potilaista sekä tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa että 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa hoitoryhmissä lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna saavutti viikolla 52 seuraavat päätetapahtumat: remissio, endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen, endoskopiassa todettu limakalvon normalisoituminen, kliinisen vasteen säilyminen, remissio potilaan oltua remissiossa lähtötilanteessa ja pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidien käyttöä sekä viikolla 24 että viikolla 52 potilaan sairauden oltua remissiossa lähtötilanteessa.

Taulukko 24. Tehoa koskevan päätetapahtuman viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden osuus (OCTAVE sustain)

	Endoskopian keskitetty tulkinta			**Endoskopian paikallinen tulkinta**		
Päätetapahtuma	**Lumelääke N = 198**	**Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuoro-kaudessa N = 198**	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuoro-kaudessa N = 197**	**Lumelääke N = 198**	**Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuoro-kaudessa N = 198**	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuoro-kaudessa N = 197**
Remissio[a]	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen[b]	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*
Endoskopiassa todettu limakalvon normalisoituminen[c]	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Kliinisen vasteen säilyminen[d]	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Remissio potilailla, joiden sairaus oli remissiossa lähtötilanteessa[a,f]	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidi-hoitoa sekä viikolla 24 että viikolla 52 niillä potilailla, joiden sairaus oli remissiossa lähtötilanteessa[e,f]	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Remissio ilman kortikosteroidien käyttöä potilailla, jotka käyttivät kortikosteroideja lähtötilanteessa[a,g]	10,9 %	27,7 %†	27,6 %†	13,9 %	32,7 %†	31,0 %†

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,001$; † $p < 0,05$ tofasitinibin vertailussa lumelääkkeeseen.
N = potilaiden lukumäärä analyysijoukossa.

a. Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (pisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2, eikä yhdenkään osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0.

b. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0 (normaali tai inaktiivinen tauti) tai 1 (punoitusta, heikentynyt verisuonitus).

c. Endoskopiassa todetuksi limakalvon normalisoitumiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0.

d. Kliinisen vasteen säilymiseksi määriteltiin pisteytyksen pieneneminen induktiotutkimuksen (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) lähtötilanteesta Mayo-asteikolla ≥ 3 pistettä ja ≥ 30 %, ja samalla peräsuoliverenvuodon pisteytyksen pieneneminen ≥ 1 piste tai peräsuoliverenvuodon pisteytys 0 tai 1. Potilailla piti olla kliininen vaste ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen OCTAVE Sustain lähtötilanteessa.

e. Pitkäkestoiseksi remissioksi ilman kortikosteroidien käyttöä määriteltiin remissio, jonka aikana kortikosteroideja ei käytetä vähintään 4 viikkoon ennen sekä viikolla 24 että viikolla 52 tehtävää tutkimuskäyntiä.

f. Lumelääkehoidon N=59, tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 65, tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 55.

g. Lumelääkehoidon N = 101, tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 101, tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 87.

Potilaiden osajoukoissa, joissa TNF:n estäjähoito oli tai ei ollut aiemmin epäonnistunut, suurempi osuus joko tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna oli saavuttanut tutkimuksen OCTAVE Sustain viikolla 52 seuraavat päätetapahtumat: remissio, limakalvon endoskopiassa todettu paraneminen tai pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidien käyttöä sekä viikolla 24 että viikolla 52 potilaan sairauden oltua remissiossa lähtötilanteessa (taulukko 25). Tämä ero lumelääkehoitoon verrattuna oli samankaltainen tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden osajoukoissa, joilla TNF:n estäjähoito ei ollut aiemmin epäonnistunut. Niiden potilaiden osajoukossa, joilla TNF:n estäjähoito oli aiemmin epäonnistunut, havaittiin lumelääkehoitoon verrattuna ero, joka oli tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla ensisijaisten ja keskeisten toissijaisten päätetapahtumien osalta numeerisesti 9,7–16,7 prosenttiyksikköä suurempi kuin tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla.

Taulukko 25. Niiden potilaiden osuus, jotka olivat viikolla 52 saavuttaneet ensisijaisen ja keskeisen toissijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman, TNF:n estäjähoidon mukaan esitettynä (tutkimus OCTAVE sustain; endoskopian keskitetty tulkinta)

Päätetapahtuma	**Lumelääke N = 198**	**Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 198**	**Tofasitinibi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa N = 197**
Remissio[a]			
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista[b]	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Endoskopiassa todettu limakalvon paraneminen[c]			
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista[b]	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Pitkäkestoinen remissio ilman kortikosteroidihoitoa sekä viikolla 24 että viikolla 52 niillä potilailla, joiden sairaus oli remissiossa lähtötilanteessa[d]			
Aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistuminen	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Ei aiemman TNF:n estäjähoidon epäonnistumista[b]	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = tuumorinekrositekijä; N = potilaiden lukumäärä analyysijoukossa.

a. Remissioksi määriteltiin kliininen remissio (pisteytys Mayo-asteikolla ≤ 2, eikä yhdenkään osa-alueen pisteytys > 1) ja peräsuoliverenvuodon pisteytys 0.

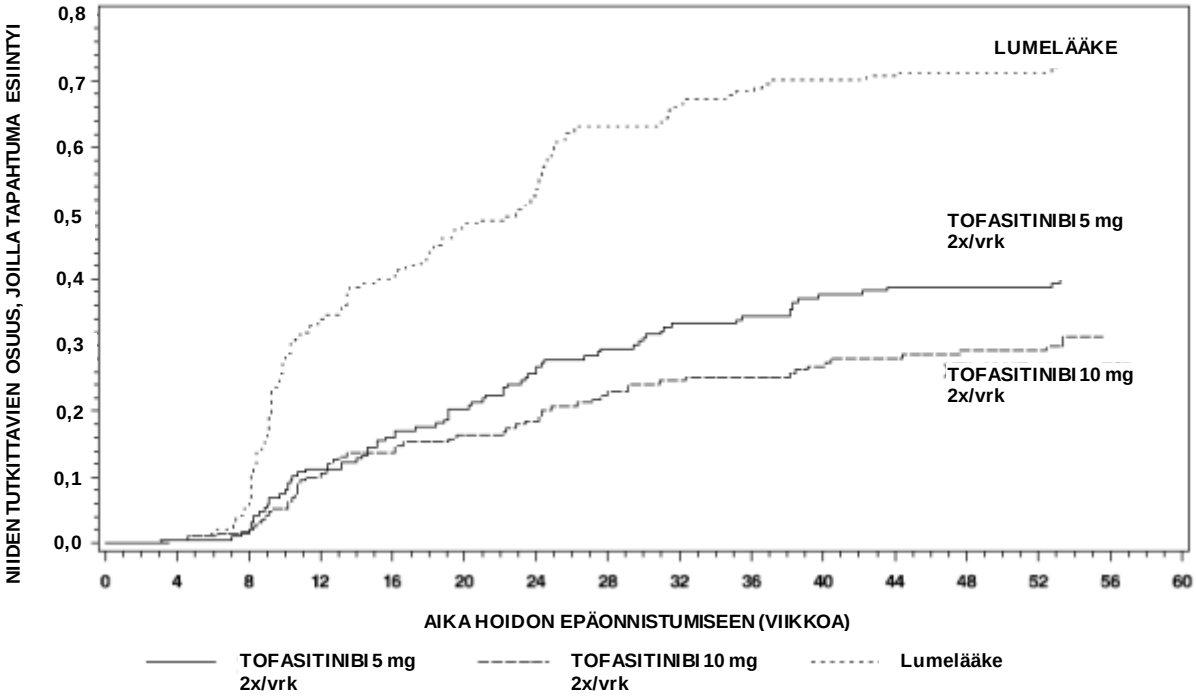
b. Mukana potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa TNF:n estäjillä.

c. Endoskopiassa todetuksi limakalvon paranemiseksi määriteltiin Mayo-asteikolla endoskooppinen pisteytys 0 (normaali tai inaktiivinen tauti) tai 1 (punoitusta, heikentynyt verisuonitus).

d. Pitkäkestoiseksi remissioksi ilman kortikosteroidien käyttöä määriteltiin remissio, jonka aikana kortikosteroideja ei käytetä vähintään 4 viikkoon ennen sekä viikolla 24 että viikolla 52 tehtävää tutkimuskäyntiä.

Kuva 2 osoittaa, että kummassakin tofasitinibiryhmässä niiden potilaiden osuus, joiden hoito oli epäonnistunut, oli pienempi lumelääkkeeseen verrattuna jokaisena ajankohtana jo viikolla 8, jolloin hoidon epäonnistumista arvioitiin ensimmäisen kerran.

Kuva 2. Aika hoidon epäonnistumiseen ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa OCTAVE sustain (Kaplan–Meierin käyrät)



p < 0,0001 tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vertailussa lumelääkkeeseen.
p < 0,0001 tofasitinbi 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vertailussa lumelääkkeeseen.
2x/vrk = kaksi kertaa vuorokaudessa
Hoidon epäonnistumiseksi määriteltiin pisteytyksen suureneminen Mayo-asteikolla ≥ 3 pistettä ylläpitotutkimuksen lähtötilanteesta, ja samalla peräsuoliverenvuodon pisteytyksen suureneminen ≥ 1 piste sekä endoskooppisen pisteytyksen suureneminen ≥ 1 piste, jolloin absoluuttinen endoskooppinen pisteytys on ≥ 2 tutkimuksen vähintään 8 hoitoviikon jälkeen.

Terveyteen ja elämänlaatuun liittyvät hoitotulokset

Induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa osoitettiin parantaneen lumelääkkeeseen verrattuna enemmän SF-36-kyselyn fyysisen komponentin yhteispisteitä (physical component summary, PCS), psyykkisen komponentin yhteispisteitä (mental component summary, MCS) ja kaikkien 8 osa-alueen pisteitä lähtötilanteesta. Ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa (OCTAVE Sustain) tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa osoitettiin säilyttäneen lumelääkettä paremmin PCS- ja MCS-pisteiden paranemisen sekä SF-36-kyselyn kaikkien 8 osa-alueen pisteiden paranemisen viikolla 24 ja viikolla 52.

Induktiohoitoa koskeneissa tutkimuksissa (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) tofasitinibin 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa osoitettiin parantaneen lumelääkettä enemmän tulehduksellisia suolistosairauksia koskevan kyselyn (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) yhteispisteitä sekä pisteitä kaikilla neljällä osa-alueella (suolisto-oireet, systeeminen toimintakyky, emotionaalinen toimintakyky ja sosiaalinen toimintakyky) lähtötilanteesta viikkoon 8 mennessä. Ylläpitohoitoa koskevassa tutkimuksessa (OCTAVE Sustain) tofasitinibin 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai tofasitinibin 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa osoitettiin säilyttäneen lumelääkettä paremmin IBDQ-kyselyn kokonaispisteissä ja kaikkien neljän osa-alueen pisteissä todetun paranemisen viikolla 24 ja viikolla 52.

Sekä induktiohoitoa että ylläpitohoitoa koskevissa tutkimuksissa myös EQ-5D-kyselyssä (EuroQoL 5-Dimension) sekä työn tuottavuuden ja aktiivisuuden vähenemistä koskevan kyselyn (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC) eri osa-alueilla todettiin paranemista lumelääkkeeseen verrattuna.

Avoin jatkotutkimus (OCTAVE Open)
Potilailla, jotka eivät saaneet kliinistä vastetta toisessa kahdesta induktiohoitoa koskeneesta tutkimuksesta (OCTAVE Induction 1 tai OCTAVE Induction 2) saatuaan tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 8 viikon ajan, oli mahdollisuus osallistua avoimeen jatkotutkimukseen (OCTAVE Open). Tutkimuksessa OCTAVE Open 8 lisäviikon ajan tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista 53 % (154/293) sai kliinisen vasteen ja 14 % (42/293) saavutti remission.

Jos potilas sai toisessa kahdesta induktiohoitoa koskeneesta tutkimuksesta (OCTAVE Induction 1 tai OCTAVE Induction 2) kliinisen vasteen tofasitinibiannoksella 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, mutta hoito epäonnistui sen jälkeen, kun annos pienennettiin tofasitinibiannokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai kun hoito oli keskeytetty tutkimuksessa OCTAVE Sustain (eli potilas oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä), annos suurennettiin tutkimuksessa OCTAVE Open tofasitinibiannokseen 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tutkimuksessa OCTAVE Open 8 viikon ajan saatujen tofasitinibiannosten 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen remission saavutti 35 % (20/58) potilaista, jotka saivat tutkimuksessa OCTAVE Sustain tofasitinibiannoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 40 % (40/99) potilaista, joiden hoito keskeytettiin tutkimuksessa OCTAVE Sustain. Tutkimuksen OCTAVE Open jatkuttua 12 kuukautta, remission saavutti vastaavasti 52 % (25/48) ja 45 % (37/83) näistä potilaista.

Lisäksi tutkimuksen OCTAVE Open jatkuttua 12 kuukautta, 74 % (48/65) potilaista, jotka saavuttivat remission tutkimuksen OCTAVE Sustain lopussa saatuaan tofasitinibia joko 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, oli edelleen remissiossa tofasitinibiannoksilla 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tofasitinibin käytöstä muiden lastenreuman (JIA) harvinaisempien muotojen ja haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Idiopaattinen juveniili polyartriitti ja lasten psoriaasiartriitti

Tofasitinibin käyttöä lastenreuman hoitoon selvittävä vaiheen 3 ohjelma käsitti yhden loppuun saatetun vaiheen 3 tutkimuksen (tutkimus JIA-I [A3921104]) ja yhden käynnissä olevan pitkäaikaisen jatkotutkimuksen (A3921145). Näihin tutkimuksiin otettiin mukaan seuraavat lastenreumaa sairastavien potilaiden alaryhmät: potilaat, joilla oli joko RF+ tai RF- polyartriitti, laajeneva oligoartriitti, systeeminen JIA, johon liittyi aktiivinen artriitti eikä senhetkisiä systeemisiä oireita (viitataan nimellä pJIA-tietoaineisto) ja kaksi erillistä alaryhmää potilaita, joilla oli lasten nivelpsoriaasi ja entesiittiin liittyvä artriitti (ERA). Kuitenkin vain ne potilaat, joilla oli joko RF+ tai RF- polyartriitti tai laajeneva oligoartriitti otettiin mukaan pJIA:n tehopopulaatioon. Epäselviä tuloksia on saatu alaryhmässä, jossa potilailla oli systeeminen JIA, johon liittyi aktiivinen artriitti eikä senhetkisiä systeemisiä oireita. Potilaat, joilla oli lasten nivelpsoriaasi, sisällytettiin mukaan erillisenä tehoalaryhmänä. ERA-potilaita ei otettu mukaan tehoanalyysiin.

Kaikki soveltuvat potilaat tutkimuksessa JIA-I saivat avoimen vaiheen hoitona 5 mg kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa tai painoon perustuvan vastaavan määrän tofasitinibioraaliliuosta kaksi kertaa vuorokaudessa 18 viikon ajan (ns. sisäänajovaihe [run-in phase]); potilaat, jotka saivat vähintään JIA ACR30 -vasteen avoimen hoitojakson lopussa, satunnaistettiin (1:1) saamaan joko vaikuttavaa ainetta sisältäviä 5 mg:n kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja tai tofasitinibioraaliliuosta tai lumelääkettä 26 viikon pituisen kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun

vaiheen aikana. Potilaat, jotka eivät saaneet JIA ACR30 -vastetta avoimen hoitojakson sisäänajovaiheen aikana tai joilla oli yksittäinen taudin pahenemisjakso milloin tahansa, poistettiin tutkimuksesta. Kaikkiaan 225 potilasta osallistui avoimen hoitojakson sisäänajovaiheeseen. Näistä 173 (76,9 %) potilasta soveltui satunnaistettavaksi kaksoissokkoutettuun vaiheeseen saamaan joko vaikuttavaa ainetta sisältäviä 5 mg kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja tai painoon perustuvan vastaavan määrän tofasitinibioraaliliuosta (n=88) kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä (n=85). Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana 58 (65,9 %) potilasta tofasitinibiryhmässä ja 58 (68,2 %) potilasta lumelääkeryhmässä sai metotreksaattia. Tämä oli sallittua tutkimussuunnitelmassa, mutta sitä ei edellytetty.

Tutkimuksen kaksoissokkoutettuun vaiheeseen satunnaistettiin 133 pJIA-potilasta [RF+ tai RF- polyartriitti ja laajeneva oligoartriitti] ja 15 lasten nivelpsoriaasipotilasta ja heidät sisällytettiin jäljempänä esitettyihin tehoanalyyseihin.

Merkit ja oireet
Tutkimuksessa JIA-I merkitsevästi pienemmällä osuudella pJIA-potilaista, joita hoidettiin 5 mg kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla kaksi kertaa vuorokaudessa tai painoon perustuvalla vastaavalla määrällä tofasitinibioraaliliuosta kaksi kertaa vuorokaudessa, oireet pahenivat äkillisesti (flare) viikolla 44, verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Merkitsevästi suurempi osuus pJIA-potilaista, joita hoidettiin 5 mg kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla kaksi kertaa vuorokaudessa tai tofasitinibioraaliliuoksella, sai JIA ACR30-, 50-, ja 70-vasteet viikolla 44 verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (taulukko 26).

Tulokset olivat 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa käytettäessä taudin äkillisen pahenemisen ja JIA ACR30/50/70 -vasteiden suhteen paremmat kuin lumelääkettä käytettäessä lastenreuman seuraavien alatyyppien osalta: RF+ polyartriitti, RF- polyartriitti, laajeneva oligoartriitti, ja lasten nivelpsoriaasi JIA -alatyypit. Tulokset olivat yhdenmukaisia koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa.

Tulokset olivat 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa käytettäessä taudin äkillisen pahenemisen ja JIA ACR30/50/70 -vasteiden suhteen paremmat kuin lumelääkettä käytettäessä, pJIA-potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa samanaikaisesti metotreksaatin kanssa, päivänä 1 [n=101 (76 %)] ja kun tofasitinibia käytettiin monoterapiana [n=32 (24 %)]. Lisäksi tulokset olivat 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa käytettäessä taudin äkillisen pahenemisen ja JIA ACR30/50/70 -vasteiden suhteen paremmat kuin lumelääkettä käytettäessä pJIA-potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu bDMARD-valmisteella [n=39 (29 %)] ja pJIA-potilailla, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu bDMARD-valmisteella [n=94 (71 %)].

Tutkimuksessa JIA-I avoimen hoitojakson sisäänajovaiheen viikolla 2 JIA ACR30 -vaste pJIA-potilailla oli 45,03 %.

Taulukko 26: Primaariset ja sekundaariset tehon päätetapahtumat pJIA-potilailla viikolla 44* tutkimuksessa JIA-I (kaikki p-arvot < 0,05)

Primaarinen päätetapahtuma (Tyypin I virhe kontrolloitu)	**Hoitoryhmä**	**Esiintyvyysluku**	**Ero (%) lumelääkkeeseen (95 % luottamusväli)**
Taudin äkillinen paheneminen	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67)	28 %	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Lumelääke (N=66)	53 %	
Toissijaiset päätetapahtumat (Tyypin I virhe kontrolloitu)	**Hoitoryhmä**	**Vasteluku**	**Ero (%) lumelääkkeeseen (95 % luottamusväli**

JIA ACR30	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67))	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Lumelääke (N=66)	47 %	
JIA ACR50	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Lumelääke (N=66)	47 %	
JIA ACR70	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67)	55 %	17,4 (0,65, 34,0)
	Lumelääke (N=66)	38 %	
Toissijainen päätetapahtuma (Tyypin I virhe kontrolloitu)	**Hoitoryhmä**	**LS keskiarvo (SEM)**	**Ero (%) lumelääkkeeseen (95 % luottamusväli**
Muutos kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksissä	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Lumelääke (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = childhood health assessment questionnaire -kyselylomake; LS = pienimmät neliösummat; n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla havaintoja käynnillä; N = potilaiden kokonaismäärä; JIA = lastenreuma; SEM = keskiarvon keskivirhe
* 26 viikon kaksoissokkoutettu vaihe on viikon 18 satunnaistamispäivästä viikkoon 44.
Tyypin I virheen suhteen kontrolloidut päätetapahtumat testataan tässä järjestyksessä: taudin paheneminen, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksi.

Tutkimuksen JIA-I kaksoissokkoutetussa vaiheessa kussakin JIA ACR -vasteen osa-alueessa todettiin enemmän paranemista avoimen hoitojakson lähtötilanteesta (päivä 1) viikolla 24 ja viikolla 44 pJIA-potilailla, joita hoidettiin tofasitinibioraaliliuoksella 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai painon mukaisella vastaavalla määrällä kaksi kertaa vuorokaudessa, verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu
Fyysisen toimintakyvyn muutoksia tutkimuksessa JIA-I mitattiin CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksillä. Keskimääräinen muutos kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksissä pJIA-potilaista oli merkitsevästi pienempi ryhmässä, joka sai 5 mg kalvopäällysteisiä tofasitinibi-tabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa tai painoon perustuvan vastaavan määrän tofasitinibioraaliliuosta kaksi kertaa vuorokaudessa, verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 44 (taulukko 26). Keskimääräinen muutos kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksissä oli parempi käytettäessä tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa verrattuna lumelääkkeeseen, kaikissa seuraavissa ryhmissä: RF+ polyartriitti, RF- polyartriitti, laajeneva oligoartriitti, ja lasten nivelpsoriaasi JIA -alatyypit. Muutokset olivat yhdenmukaisia koko tutkimuspopulaatiossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Tofasitinibin farmakokineettiselle profiilille on tyypillistä nopea imeytyminen (huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1 tunnissa), nopea eliminaatio (puoliintumisaika ~3 tuntia) ja suhteessa annokseen suureneva systeeminen altistus. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 24–48 tunnissa, ja kumuloituminen kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annon yhteydessä on hyvin vähäistä.

Imeytyminen ja jakautuminen

Tofasitinibi imeytyy hyvin, ja sen oraalinen biologinen hyötyosuus on 74 %. Tofasitinibin anto runsasrasvaisen aterian yhteydessä ei muuttanut AUC-arvoa, mutta C_{max} pieneni 32 %. Kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibi annettiin aterioista riippumatta.

Laskimoon tapahtuneen annon jälkeen jakautumistilavuus on 87 l. Kiertävästä tofasitinibista plasman proteiineihin sitoutuneena on noin 40 %. Tofasitinibi sitoutuu pääasiassa albumiiniin eikä se vaikuta sitoutuvan α1-happamaan glykoproteiiniin. Tofasitinibi jakautuu samassa määrin veren punasoluihin ja plasmaan.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Tofasitinibin puhdistumamekanismit ovat maksametabolia noin 70 % ja kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta noin 30 %. Tofasitinibin metabolia on pääasiassa CYP3A4-välitteinen, ja CYP2C19 osallistuu siihen vähäisessä määrin. Ihmisellä radiomerkityllä lääkeaineella tehdyssä tutkimuksessa yli 65 % verenkierrossa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta vastasi muuttumatonta vaikuttavaa ainetta ja loput 35 % vastasi kahdeksaa metaboliittia, joista kukin vastasi alle 8 % kokonaisradioaktiivisuudesta. Kaikkia metaboliitteja on havaittu eri eläinlajeilla. Niiden vaikutuksen JAK1/3:n estoon oletetaan olevan alle kymmenkertainen tofasitinibiin verrattuna. Molekyylirakenteen samanaikaisesta muuntumisesta (stereo conversion) ihmisnäytteissä ei havaittu näyttöä. Tofasitinibin farmakologinen aktiivisuus liittyy kantamolekyyliin. *In vitro*, tofasitinibi on MDR1:n substraatti, mutta se ei toimi substraattina rintasyövän resistenssiproteiinille (BCRP), OATP1B1/1B3:lle tai OCT1/2:lle.

Farmakokinetiikka potilailla

CYP-entsyymien aktiivisuus on nivelreumapotilailla vähentynyt kroonisen tulehduksen vuoksi. Tofasitinibin oraalinen puhdistuma ei vaihtele nivelreumapotilailla ajan mittaan viitaten siihen, että tofasitinibihoito ei normalisoi CYP-entsyymien aktiivisuutta.

Nivelreumapotilaiden populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että systeeminen altistus (AUC) tofasitinibille oli potilaiden painon ääripäissä (40 kg, 140 kg) samankaltainen (5 %:n tarkkuudella) kuin 70 kg:n painoisella potilaalla. Iäkkäiden 80-vuotiaiden potilaiden AUC-arvon arvioitiin olevan alle 5 % suurempi verrattuna nivelreumapotilaisiin, joiden iän keskiarvo on 55 vuotta. Naisten AUC-arvon arvioitiin olevan miehiin nähden 7 % pienempi. Käytettävissä olevat tiedot ovat myös osoittaneet, ettei tofasitinibin AUC-arvossa ole merkittäviä eroja valkoihoisten, mustaihoisten ja aasialaisten potilaiden välillä. Painon ja jakautumistilavuuden välillä havaittiin lähes lineaarinen suhde, jolloin suurimmat huippupitoisuudet (C_{max}) ja alimmat pienimmät pitoisuudet (C_{min}) esiintyivät kevyimmillä potilailla. Tämän eron ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellinen. Tofasitinibin AUC-arvon vaihtelun tutkimuspotilaiden välillä (vaihtelun % -kerroin) arvioidaan olevan noin 27 %.

Aktiivista nivelpsoriaasia, kohtalaista tai vaikeaa haavaista paksusuolitulehdusta tai selkärankareumaa sairastaneiden potilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset olivat yhdenmukaiset nivelreumapotilailla saatujen tulosten kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien AUC oli 37 % (lievä vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), 43 % (kohtalainen vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja 123 % (vaikea vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2). Loppuvaiheen munuaistautia (ESRD) sairastavilla tutkittavilla dialyysihoidon merkitys tofasitinibin kokonaispuhdistuman kannalta oli suhteellisen vähäinen. Kun loppuvaiheen munuaistautia sairastaville tutkittaville annettiin 10 mg:n kerta-annos, muuna kuin dialyysipäivänä mitatun pitoisuuden keskimääräinen AUC-arvo oli noin 40 % (90 %:n luottamusvälit: 1,5–95 %) suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta

oli normaali. Tofasitinibia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma (Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna) oli lähtötilanteessa alle 40 ml/min (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh A) sairastavien tutkittavien AUC oli 3 %, ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B) sairastavien potilaiden AUC oli 65 % suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tofasitinibia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa tutkittavilla, joilla oli vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4) tai jotka olivat seulonnassa todettu HBV- tai HCV-positiivisiksi.

Yhteisvaikutukset

Tofasitinibi ei ole CYP-entsyymien (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) estäjä eikä induktori, eikä myöskään UGT:n estäjä (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7). Tofasitinibi ei ole MDR1:n, OATP1B1/1B3:n, OCT2:n, OAT1/3:n tai MRP:n estäjä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

Depottablettien ja kalvopäällysteisten tablettien farmakokinetiikan vertailu

Kerran vuorokaudessa otettavalla 11 mg tofasitinibi-depottabletilla on osoitettu olevan vastaava farmakokinetiikka (AUC ja C_{max}) kuin kahdesti vuorokaudessa otettavilla 5 mg kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikka pediatrisilla potilailla, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti
Populaatiofarmakokineettinen analyysi perustui tuloksiin ryhmistä, joissa potilaat saivat 5 mg:n kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa tai painoon perustuvan vastaavan määrän tofasitinibioraaliliuosta kaksi kertaa vuorokaudessa. Analyysi osoitti, että tofasitinibin puhdistuma väheni ja jakautumistilavuus pieneni, kun JIA-potilaiden paino aleni. Saatavilla olevat tulokset osoittivat, että tofasitinibialtistuksessa (AUC) ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja iän, rodun, sukupuolen, potilastyypin tai taudin lähtötilanteen vaikeusasteen perusteella. Tutkittavien välisen vaihtelun (% variaatiokerroin) (AUC:ssa) arvioitiin olevan noin 24 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia immuunisysteemiin ja hematopoieettiseen järjestelmään. Näiden katsottiin liittyvän tofasitinibin farmakologisiin ominaisuuksiin (JAK-kinaasin estoon). Kliinisesti merkityksellisillä annoksilla havaittiin immuunivasteen heikentymisestä aiheutuvia toissijaisia vaikutuksia, kuten bakteeri- ja virusinfektioita sekä lymfoomaa. Lymfooma havaittiin 3 aikuisella apinalla 8:sta, kun altistus oli kuusin- tai kolminkertainen tofasitinibin kliiniseen altistukseen verrattuna (sitoutumattoman aineen AUC ihmisellä annosten 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhteydessä). Lymfoomia ei havaittu yhdelläkään nuorella apinalla 14:stä, kun tofasitinibialtistus oli viisin- tai 2,5-kertainen annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen nähden. Lymfoomien osalta apinoille haitaton annos (No Observable Adverse Effect Level, NOAEL) oli suunnilleen 1- tai 0,5-kertainen verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Muita löydöksiä ihmisen altistusta suuremmilla annoksilla olivat vaikutukset maksaan ja maha-suolikanavaan.

Tofasitinibi ei ole mutageeninen eikä genotoksinen geenimutaatioita ja kromosomipoikkeavuuksia selvittäneiden *in vitro*- ja *in vivo* -koesarjojen tulosten perusteella.

Tofasitinibin karsinogeenisuutta tutkittiin kuusi kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rasH2-siirtogeenisillä hiirillä ja kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla. Tofasitinibi ei ollut karsinogeeninen hiirillä 38- tai 19-kertaisella altistuksella verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Rotilla havaittiin hyvänlaatuisia kivesten interstitiaalisolujen (Leydigin solujen) kasvaimia: rotilla havaitut

hyvänlaatuiset leydiginsolukasvaimet eivät liity ihmisen leydiginsolukasvainriskiin. Hibernoomia (ruskean rasvakudoksen syöpää) havaittiin naarasrotilla altistuksella, joka oli vähintään 83- tai 41-kertainen verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Hyvänlaatuisia kateenkorvakasvaimia havaittiin naarasrotilla 187- tai 94-kertaisella altistuksella verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen.

Tofasitinibin osoitettiin olevan teratogeeninen rotilla ja kaniineilla, ja sen on osoitettu vaikuttavan rotilla naaraiden hedelmällisyyteen (tiineyksien vähenemistä, keltarauhasten lukumäärän vähenemistä, implantaatiokohtien vähenemistä, elinkykyisten sikiöiden vähenemistä ja varhaisvaiheen resorptioiden lisääntymistä), synnytykseen sekä peri-/postnataaliseen kehitykseen. Tofasitinibi ei vaikuttanut uroksen hedelmällisyyteen, siittiöiden liikkuvuuteen eikä siittiöpitoisuuteen. Tofasitinibi erittyi imettävien rottien maitoon pitoisuuksina, jotka olivat noin kaksinkertaisia seerumissa 1–8 tuntia annoksen antamiseen jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin nähden. Nuorilla rotilla ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu tofasitinibiin liittyviä vaikutuksia urosten eikä naaraiden luiden kehitykseen, kun altistukset olivat samansuuruisia kuin ihmisille hyväksyttyjä annoksia käytettäessä.

Nuorilla eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu tofasitinibiin liittyviä löydöksiä jotka viittaisivat siihen, että pediatriset potilaat olisivat herkempiä kuin aikuiset. Nuorilla rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei saatu näyttöä kehitystoksisuudesta, vaikutuksista seksuaaliseen kypsymiseen, eikä näyttöä lisääntymistoksisuudesta (parittelu ja hedelmällisyys) sukukypsyyden saavuttamisen jälkeen. Yhden kuukauden pituisessa nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ja 39 viikon pituisessa nuorilla apinoilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tofasitinibiin liittyviä vaikutuksia immuunivasteen ja hematologisiin parametreihin, jotka olivat yhdenmukaisia JAK1/3:n ja JAK2:n estymisen kanssa. Nämä vaikutukset olivat palautuvia ja yhdenmukaisia niiden vaikutusten kanssa, joita havaittiin aikuisilla eläimillä vastaavilla altistuksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

hypromelloosi 6cP (E 464)
titaanidioksidi (E 171)
laktoosimonohydraatti
makrogoli 3350
triasetiini
FD&C Blue #2/indigokarmiinialumiinilakka (E 132) (vain 10 mg:n vahvuus)
FD&C Blue #1/briljanttisininen FCF -alumiinilakka (E 133) (vain 10 mg:n vahvuus)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

XELJANZ 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE-purkki, jossa silikageelikuivausainetta ja lapsiturvallinen polypropeenisuljin ja joka sisältää 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Alumiinifolio/PVC-taustainen alumiinifolioläpipainolevy, joka sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkaukset sisältävät 56, 112 tai 182 kalvopäällysteistä tablettia.

XELJANZ 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE-purkki, jossa silikageelikuivausainetta ja lapsiturvallinen polypropeenisuljin ja joka sisältää 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Alumiinifolio/PVC-taustainen alumiinifolioläpipainolevy, joka sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkaukset sisältävät 56, 112 tai 182 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003
EU/1/17/1178/004
EU/1/17/1178/005
EU/1/17/1178/006
EU/1/17/1178/007
EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009
EU/1/17/1178/014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.9.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 11 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 11 mg depottabletti sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 11 mg tofasitinibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää 152,23 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Vaaleanpunainen, soikea tabletti, jonka keskimääräiset mitat ovat noin 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (pituus × leveys × paksuus). Tabletin toisen pään reunaan on porattu reikä, ja tabletin toiselle puolelle on painettu ”JKI 11”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Tofasitinibi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta yhdelle tai useammalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkkeelle (DMARD) tai jotka eivät siedä niitä (ks. kohta 5.1). Tofasitinibi voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Nivelpsoriaasi

Tofasitinibi yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa on tarkoitettu aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD) tai jotka eivät ole sietäneet sellaista hoitoa (ks. kohta 5.1).

Selkärankareuma

Tofasitinibi on tarkoitettu aktiivisen selkärankareuman (ankyloiva spondyliitti, AS) hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata tofasitinibin käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Annostus

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja selkärankareuma

Suositusannos, jota ei pidä ylittää, on yksi 11 mg depottabletti kerran vuorokaudessa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos valmistetta käytetään yhdessä MTX:n kanssa.

Tietoja siirtymisestä kalvopäällysteisistä tofasitinibitableteista tofasitinibi-depottabletteihin ja päinvastoin annetaan taulukossa 1.

Taulukko 1: Siirtyminen kalvopäällysteisistä tofasitinibitableteista tofasitinibi-depottabletteihin ja päinvastoin

Siirtyminen 5 mg:n kalvopäällysteisistä tofasitinibitableteista 11 mg:n tofasitinibi-depottabletteihin ja päinvastoin[a]	Kahdesti vuorokaudessa otettavasta hoidosta 5 mg:n kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla voidaan siirtyä kerran vuorokaudessa otettavaan 11 mg:n tofasitinibi-depottablettihoitoon ja päinvastoin seuraavana päivänä siitä, kun potilas on saanut kumman tahansa tabletin viimeisen annoksen.

[a] Kohdassa 5.2 verrataan depottabletin ja kalvopäällysteisen tabletin farmakokinetiikkaa.

Hoidon keskeyttäminen ja lopettaminen

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, tofasitinibihoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Hoito voi olla tarpeen keskeyttää annosriippuvaisten laboratorioarvojen poikkeamien, kuten lymfopenian, neutropenian ja anemian, hoitamiseksi. Alla olevissa taulukoissa 2, 3 ja 4 on esitetty suositukset hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta laboratorioarvojen poikkeamien vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.4).

Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) on alle 0,75 x 10^9/l.

Taulukko 2. Matala absoluuttinen lymfosyyttimäärä

Matala absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (solumäärä x 10^9/l)	**Suositus**
B-Lymf ≥ 0,75	Annos pidetään ennallaan.
B-Lymf 0,50–0,75	Jos lymfosyyttimäärä pysyy pitkään tällä välillä (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), 11 mg tofasitinibi-depottablettihoito on keskeytettävä. Kun B-Lymf on yli 0,75, jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
B-Lymf < 0,5	Jos laboratorioarvo varmistuu 7 päivän kuluessa tehdyssä uusintamäärityksessä, hoito on lopetettava.

Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) on alle 1,0 x 10^9/l.

Taulukko 3. Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä

Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (solumäärä x 10^9/l)	**Suositus**
B-Neut > 1,0	Annos pidetään ennallaan.
B-Neut 0,5–1,0	Jos neutrofiilimäärä pysyy pitkään tällä välillä (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), 11 mg tofasitinibi-depottablettihoito on keskeytettävä. Kun B-Neut on yli 1,0, jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
B-Neut < 0,5	Jos laboratorioarvo varmistuu 7 päivän kuluessa tehdyssä uusintamäärityksessä, hoito on lopetettava.

Hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden hemoglobiiniarvo on alle 90 g/l.

Taulukko 4. Matala hemoglobiiniarvo

Matala hemoblogiiniarvo (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (g/l)	**Suositus**
Laskenut ≤ 20 g/l lähtötasosta ja pitoisuus on ≥ 90 g/l	Annos pidetään ennallaan.
Laskenut > 20 g/l lähtötasosta tai pitoisuus on < 80 g/l (varmistettu uusintamäärityksellä)	Hoito on keskeytettävä, kunnes hemoglobiiniarvo on korjautunut normaaliksi.

Yhteisvaikutukset

Jos potilas käyttää voimakkaita sytokromin P450 (CYP) 3A4 estäjiä (esim. ketokonatsolia) tai jos potilas käyttää samanaikaisesti yhtä tai useampaa lääkevalmistetta, joista aiheutuu sekä CYP3A4:n toiminnan kohtalainen estyminen että CYP2C19:n toiminnan voimakas estyminen (esim. flukonatsoli), tofasitinibin kokonaisvuorokausiannos on pienennettävä puoleen seuraavasti (ks. kohta 4.5):

- Tofasitinibi-depottablettiannos 11 mg kerran vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg kerran vuorokaudessa kalvopäällysteisinä tabletteina.

Hoidon lopettaminen selkärankareumassa

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista on havaittavissa 16 viikon kuluessa tofasitinibihoidon aloittamisesta. Hoidon jatkamista on harkittava perusteellisesti, jos selkärankareumaa sairastavalla potilaalla ei havaita kliinistä paranemista tämän ajan kuluessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät
65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. 75-vuotiaista ja vanhemmista potilaista on vähän tietoja. Katso kohta 4.4, Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Taulukko 5. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

Maksan vajaatoiminnan aste	**Luokitus**	**Eri tablettivahvuuksien annoksen muuttaminen potilaalle, jolla on maksan vajaatoiminta**
Lievä	Child–Pugh A	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskivaikea	Child–Pugh B	Annos on pienennettävä yhteen 5 mg kalvopäällysteiseen tablettiin kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on yksi 11 mg depottabletti kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).
Vaikea	Child–Pugh C	Tofasitinibia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 6. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

Munuaisten vajaatoiminnan aste	**Kreatiniinipuhdistuma**	**Eri tablettivahvuuksien annoksen muuttaminen potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta**
Lievä	50–80 ml/min	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskivaikea	30–49 ml/min	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikea (mukaan lukien hemodialyysia saavat potilaat)	< 30 ml/min	Annos on pienennettävä yhteen 5 mg kalvopäällysteiseen tablettiin kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on yksi 11 mg depottabletti kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella myös hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Tofasitinibin depotmuodon turvallisuutta ja tehoa lasten (0-vuotiaat – < 18-vuotiaat) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tofasitinibi otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

11 mg tofasitinibi-depottabletit on otettava kokonaisina, jotta voidaan varmistua siitä, että potilas saa koko annoksen oikein. Depottabletteja ei saa murskata, jakaa tai pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tuberkuloosi, vakavat infektiot, kuten sepsis tai opportunisti-infektiot (ks. kohta 4.4).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla

Tofasitinibin käyttöön yli 65-vuotiailla potilailla liittyy vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntynyt riski. Näin ollen tofasitinibia tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. lisätietoja jäljempänä kohdasta 4.4 ja kohdasta 5.1).

Samanaikainen käyttö muiden lääkehoitojen kanssa

Tofasitinibia ei ole tutkittu yhdessä biologisten lääkkeiden, kuten TNF:n estäjien, interleukiini-1R:n (IL-1R) estäjien, IL-6R:n estäjien, CD20-antigeenin monoklonaalisten vasta-aineiden, IL-17:n estäjien, IL-12/IL-23:n estäjien, anti-integriinien, selektiivisten kostimulaation modulaattorien ja voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden, kuten atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin, siklosporiinin ja takrolimuusin, kanssa. Näiden samanaikaista käyttöä pitää välttää johtuen voimistuneen immunosuppression ja lisääntyneen infektioriskin mahdollisuudesta.

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa esiintyi haittavaikutuksia enemmän käytettäessä tofasitinibia yhdistelmänä metotreksaatin kanssa kuin käytettäessä tofasitinibia monoterapiana.

Tofasitinibin käyttöä yhdistelmänä fosfodiesteraasi 4:n estäjien kanssa ei ole tutkittu tofasitinibia koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa.

Laskimotromboembolia

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on havaittu vakavia laskimotromboembolioita, mukaan lukien keuhkoembolioita (KE), joista osa johti potilaan kuolemaan, sekä syviä laskimotukoksia (SLT). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä satunnaistetussa turvallisuustutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä, tofasitinibilla havaittiin annosriippuvaisesti suurentunut laskimotromboembolian riski verrattuna TNF:n estäjiin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tutkimuksessa tehtiin eksploratiivinen post hoc -analyysi potilaista, joilla oli tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä. Laskimotromboembolioita havaittiin yleisimmin tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla 12 kuukauden hoidon jälkeen D-dimeeripitoisuus oli ≥ 2× ULN, kuin niillä, joiden D-dimeeripitoisuus oli < 2× ULN. TNF:n estäjähoitoa saaneilla potilailla tämä havainto ei ollut selkeä. Vähäinen laskimotromboemboliatapahtumien määrä ja rajoitettu D-dimeeritestien saatavuus (tutkittiin ainoastaan tutkimuksen alussa, 12 kuukauden kohdalla ja tutkimuksen lopussa) rajoittavat näiden tulosten tulkintaa. Potilailla, joilla ei ollut laskimotromboemboliaa tutkimuksen aikana, keskimääräiset D-dimeeritasot olivat merkittävästi alhaisempia 12 hoitokuukauden kohdalla verrattuna lähtötasoon kaikissa hoitohaaroissa. D-dimeeritasoja ≥ 2× ULN havaittiin kuitenkin 12 kuukauden kohdalla noin 30 %:lla potilaista, joilla ei ollut laskimotromboembolisia tapahtumia. Tämä osoittaa, ettei D-dimeeritesti ollut tässä tutkimuksessa kovin spesifinen.

Tofasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annoksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä.

Laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat aiempi laskimotromboembolia, potilaalle tehtävä suuri leikkaus, immobilisaatio, sydäninfarkti (edeltävien 3 kuukauden aikana), sydämen vajaatoiminta, hormonaalisten yhdistelmäehkäisytablettien tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö, periytyvä hyytymishäiriö, syöpä. Laskimotromboembolian muut riskitekijät, kuten ikä, ylipaino (painoindeksi [BMI] ≥ 30), diabetes, hypertensio, tupakointi, on myös otettava huomioon. Potilaat on tutkittava säännöllisesti uudelleen tofasitinibihoidon aikana laskimotromboembolian riskin muutosten arvioimiseksi.

Harkitse D-dimeeritasojen testaamista noin 12 hoitokuukauden jälkeen nivelreumapotilailla, joilla on tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä. Jos D-dimeeritestitulos on ≥ 2× ULN, varmistu ennen päätöstä hoidon jatkamisesta, että kliiniset hyödyt ylittävät tofasitinibihoidon jatkamisen riskit.

Potilas, jolla on laskimotromboembolian merkkejä ja oireita, on viipymättä tutkittava, ja tofasitinibihoito on lopetettava sen annostuksesta tai käyttöaiheesta riippumatta.

Verkkokalvon laskimotukos

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu verkkokalvon laskimotukoksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkäriin, jos heille ilmaantuu verkkokalvon laskimotukokseen viittaavia oireita.

Vakavat infektiot

Tofasitinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita bakteerien, mykobakteerien, invasiivisten sienten, virusten tai muiden opportunististen patogeenien aiheuttamia infektioita. Aasian maantieteellisellä alueella on suurempi opportunisti-infektioiden riski (ks. kohta 4.8). Kortikosteroideja saavat nivelreumapotilaat saattavat olla alttiita infektioille.

Tofasitinibihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio, paikalliset infektiot mukaan lukien.

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista,

- jos potilaalla on toistuvia infektioita
- jos potilaalla on aiemmin ollut jokin vakava infektio tai opportunisti-infektio
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemisiä mykooseja
- jos potilaalla on perussairauksia, joiden vuoksi hän voi olla alttiimpi infektioille.

Potilasta pitää seurata tarkoin tofasitinibihoidon aikana ja sen jälkeen infektioiden merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, opportunisti-infektio tai sepsis. Jos potilaalle kehittyy tofasitinibihoidon aikana uusi infektio, hänelle on tehtävä viipymättä kattavat immuunipuutteisiin potilaisiin sovellettavat diagnostiset kokeet, hoito asianmukaisilla mikrobilääkkeillä on aloitettava ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Infektioiden ilmaantuvuus on iäkkäillä ja diabetespotilailla yleensä tavanomaista suurempi, joten iäkkäiden ja diabetespotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.8). Tofasitinibihoitoa voidaan käyttää yli 65-vuotiailla potilailla vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 5.1).

Infektioriski saattaa suurentua lymfopenian vaikeusasteen pahentuessa, joten potilaan yksilöllisen infektioriskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon lymfosyyttimäärä. Lymfopeniaan liittyvät hoidon lopettamista ja lymfopenian seurantaa koskevat kriteerit esitetään kohdassa 4.2.

Tuberkuloosi

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista,

- jos potilas on altistunut tuberkuloosille
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemistä tuberkuloosia.

Potilas on tutkittava ja testattava piilevän ja aktiivisen infektion toteamiseksi ennen tofasitinibihoidon aloittamista sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti hoidon aikana.

Piilevää tuberkuloosia sairastavat potilaat (positiivinen testitulos) on hoidettava tavanomaisella mykobakteerilääkityksellä ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Tuberkuloosilääkitystä on myös harkittava ennen tofasitinibihoidon aloittamista, jos potilaan testitulos on negatiivinen, mutta potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi eikä sen riittävästä hoidosta voida varmistua, tai jos potilaan testitulos on negatiivinen, mutta hänellä on tuberkuloosi-infektion riskitekijöitä. Tuberkuloosin hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen konsultointia suositellaan päätöksenteon tueksi, kun selvitetään tuberkuloosihoidon tarkoituksenmukaisuutta yksittäiselle potilaalle. Potilasta on seurattava tarkoin tuberkuloosin merkkien ja oireiden kehittymisen havaitsemiseksi. Tämä koskee myös potilaita, joilla piilevän tuberkuloosin testitulos ennen hoidon aloittamista oli negatiivinen.

Virusten uudelleenaktivoituminen

Tofasitinibia saaneilla potilailla on havaittu virusten uudelleenaktivoitumista ja herpes-virusten (esim. *Herpes zoster*) uudelleenaktivoitumista (ks. kohta 4.8).

Vyöruusun (*Herpes zoster*) riski vaikuttaa olevan muita suurempi tofasitinibihoitoa saaneilla

- japanilaisilla tai korealaisilla potilailla
- potilailla, joiden B-Lymf on alle 1,0 x 10^9/l (ks. kohta 4.2)
- potilailla, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD)
- potilailla, joiden annostus on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tofasitinibin vaikutusta kroonisen virushepatiitin uudelleenaktivoitumiseen ei tiedetä. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, jotka osoittautuivat seulonnassa hepatiitti B- tai C-viruksen osalta positiivisiksi. Virushepatiitin seulonta pitää tehdä kliinisten ohjeistojen mukaisesti ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Vakavat kardiovaskulaariset haittatapahtumat (mukaan lukien sydäninfarkti)

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on todettu vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia (MACE).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa sydäninfarktien ilmaantuvuus lisääntyi tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF:n estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Yli 65-vuotiailla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Syöpä ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Tofasitinibi voi vaikuttaa elimistön syöpää torjuviin puolustusmekanismeihin

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa tofasitinibilla hoidetuilla potilailla syövän (erityisesti keuhkosyövän ja lymfoomien) ilmaantuvuus lisääntyi, ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta, TNF:n estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla on todettu keuhkosyöpää ja lymfoomia myös muissa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla on havaittu myös muita syöpiä, muun muassa rintasyöpää, melanoomaa, eturauhassyöpää ja haimasyöpää.

Yli 65-vuotiailla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita syöpään liittyviä riskitekijöitä (aktiivinen tai aiemmin sairastettu syöpä, muu kuin onnistuneesti hoidettu ei-melanoottinen ihosyöpä) tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ei-melanoottista ihosyöpää (NMSC). Ei-melanoottisen ihosyövän riski saattaa olla tofasitinibia annostuksella 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saavilla potilailla suurempi kuin potilailla, jotka saavat 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla on tavanomaista suurempi ihosyöpäriski, säännöllistä ihon tutkimista suositellaan (ks. taulukko 7 kohdassa 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Varovaisuutta suositellaan myös kroonista keuhkosairautta sairastavien tai aiemmin sairastaneiden potilaiden hoidossa, koska he saattavat olla alttiimpia infektioille. Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu kliinisissä nivelreumatutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen interstitiaalista keuhkosairautta (joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan), mutta Janus-kinaasi (JAK) inhibition merkitystä näissä tapahtumissa ei tiedetä. Aasialaisilla nivelreumapotilailla tiedetään olevan tavanomaista suurempi interstitiaalisen keuhkosairauden riski, joten tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Maha-suolikanavan perforaatio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioita, mutta Janus-kinaasin (JAK) eston merkitystä näiden tapausten ilmaantumiseen ei kuitenkaan tiedetä. Tofasitinibia on käytettävä varoen, jos potilaalla voi olla suurentunut maha-suolikanavan perforaatioiden riski (esim. divertikuliittia aiemmin sairastaneet potilaat, kortikosteroideja ja/tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti käyttävät potilaat). Jos potilaalle ilmaantuu uusia vatsaoireita ja -löydöksiä, potilas on tutkittava viipymättä, jotta maha-suolikanavan perforaatio voidaan todeta varhaisvaiheessa.

Luunmurtumat

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu luunmurtumia.

Tofasitinibin käytössä potilaille, joilla on tunnettuja luunmurtumien riskitekijöitä, kuten iäkkäille potilaille, naispotilaille sekä kortikosteroideja käyttäville potilaille, on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta.

Maksaentsyymit

Joillakin potilailla havaittiin tofasitinibihoidon yhteydessä tavanomaista yleisemmin maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8 maksaentsyymikokeet). Tofasitinibihoidon aloittamista on harkittava tarkkaan, jos potilaan alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) on kohonnut, sekä erityisesti silloin, kun tofasitinibihoito on aloitettu yhdessä potentiaalisten maksatoksisten lääkevalmisteiden, kuten MTX:n, kanssa. Hoidon aloittamisen jälkeen suositellaan seuraamaan maksa-arvoja säännöllisesti sekä tutkimaan kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien mahdollinen syy, jotta mahdollinen lääkkeestä aiheutuva maksavaurio tunnistetaan. Jos lääkkeen epäillään aiheuttaneen maksavaurion, tofasitinibin anto on keskeytettävä, kunnes tämä diagnoosi on suljettu pois.

Yliherkkyys

Myyntiin tulon jälkeen on ilmoitettu yliherkkyystapauksista, jotka liittyvät tofasitinibin antoon. Allergisia reaktioita kuten angioedeema ja urtikaria; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, tofasitinibihoito on heti keskeytettävä.

Laboratoriokokeiden tulokset

Lymfosyytit
Tofasitinibihoitoon liittyi suurentunut lymfopenian ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeeseen. Lymfosyyttimäärään alle 0,75 x 10^9/l liittyi suurentunut vakavien infektioiden ilmaantuvuus. Tofasitinibihoidon aloittamista tai jatkamista ei suositella, jos potilaan lymfosyyttimäärä on varmistetusti alle 0,75 x 10^9/l. Lymfosyyttimäärä on määritettävä lähtötilanteessa, ja sen jälkeen sitä on seurattava kolmen kuukauden välein. Lymfosyyttimäärän perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Neutrofiilit
Tofasitinibihoitoon liittyi suurentunut neutropenian (neutrofiilejä alle 2,0 x 10^9/l) ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeeseen. Tofasitinibihoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan B-Neut on alle 1,0 x 10^9/l. B-Neut on määritettävä lähtötilanteessa ja uudelleen 4−8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä tämän jälkeen 3 kuukauden välein. Neutrofiilien absoluuttisen määrän perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Hemoglobiini
Tofasitinibihoidon on todettu laskevan hemoglobiiniarvoja. Tofasitinibihoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan hemoglobiiniarvon on alle 90 g/l. Hemoglobiiniarvo on määritettävä lähtötilanteessa ja uudelleen 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä tämän jälkeen 3 kuukauden välein. Hemoglobiiniarvon perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Lipidien seuranta
Tofasitinibihoitoon liittyi lipidien, kuten kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesterolipitoisuuden, suurenemista. Suurimmat poikkeamat havaittiin yleensä 6 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Lipidit on määritettävä 8 viikon kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta. Potilaan hyperlipidemia on hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti. Tofasitinibiin liittyvä kohonnut kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus voidaan saada pienennettyä hoitoa edeltävälle tasolle statiinihoidolla.

Hypoglykemia diabetekseen hoitoa saavilla potilailla

Diabeteslääkkeitä käyttävillä potilailla on raportoitu tofasitinibin käytön aloittamisen jälkeen hypoglykemiaa. Jos hypoglykemia ilmenee, diabeteslääkkeen annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Rokotukset

Kaikkien potilaiden rokotukset suositellaan päivittämään ajan tasalle voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen tofasitinibihoidon aloittamista. Elävien rokotteiden antamista tofasitinibihoidon aikana ei suositella. Päätettäessä elävien rokotteiden antamisesta ennen tofasitinibihoidon aloittamista on otettava huomioon kyseisen potilaan olemassa oleva immunosuppressio.

Profylaktisen *zoster*-rokotteen antoa on harkittava rokotussuositusten mukaisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa, ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD). Jos annetaan elävää *zoster*-rokotetta, sitä voidaan antaa vain potilaille, joiden tiedetään sairastaneen vesirokon tai joiden tiedetään olevan vesirokkovirukselle (*varicella zoster* -virus, VZV) seropositiivisia. Jos vesirokon sairastaminen ei ole varmuudella todennettavissa, suositellaan VZV-vasta-aineiden testaamista.

Rokotus elävillä rokotteilla on annettava vähintään 2 viikkoa, mutta mieluiten 4 viikkoa, ennen kuin hoito tofasitinibilla aloitetaan tai voimassaolevien immuniteettia muuntavia lääkevalmisteita koskevien rokotusohjeiden mukaisesti. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista tofasitinibia saavilla potilailla ei ole saatavilla.

Maha-suolikanavan tukos käytettäessä lääkevalmisteita, joiden depotmuoto pysyy muuttumattomana

Varovaisuutta on noudatettava tofasitinibi-depottablettien annossa potilaille, joilla on olemassa oleva vaikea (patologinen tai hoitoperäinen) ahtauma maha-suolikanavassa. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu tukosoireita, kun potilas, jolla tiedetään olevan striktuuroita, on ottanut muita lääkevalmisteita, joiden depotmuoto pysyy muuttumattomana.

Lääkevalmisteen sisältämät apuaineet

Tofasitinibi-depottabletit sisältävät sorbitolia. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

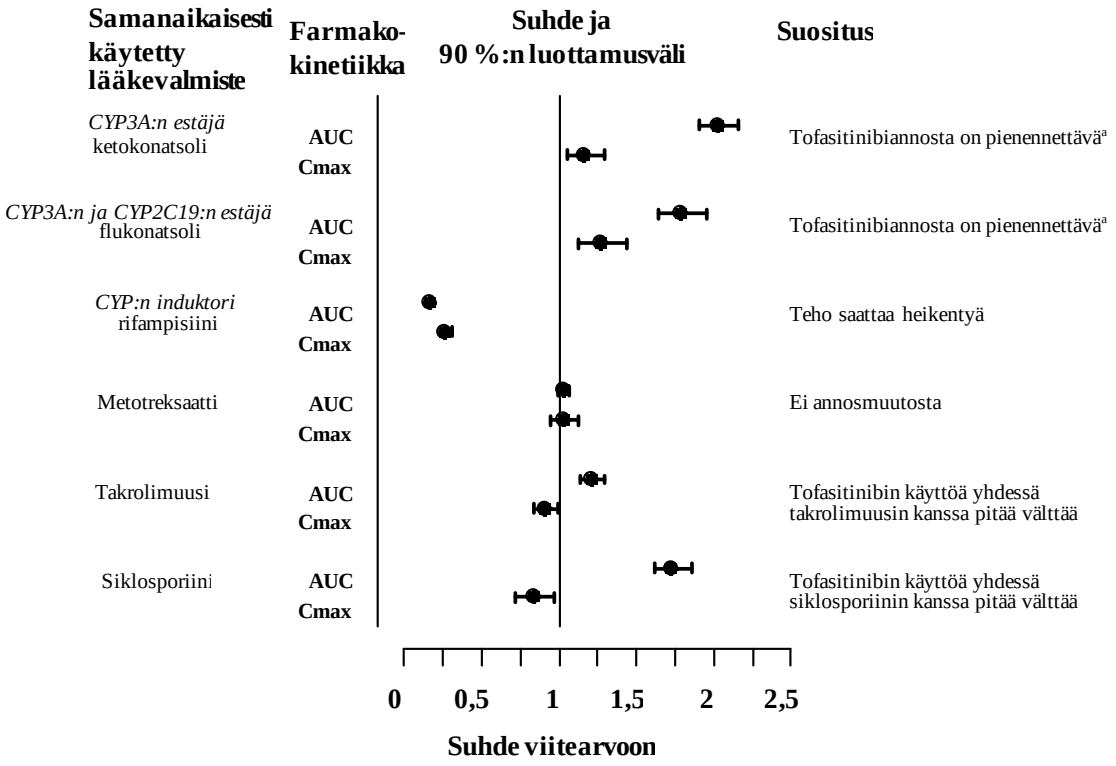
Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus tofasitinibin farmakokinetiikkaan

Tofasitinibi metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä, joten yhteisvaikutukset CYP3A4-entsyymiä estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden kanssa ovat todennäköisiä. Tofasitinibialtistus suurenee, kun sitä käytetään yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa tai kun yhden tai useamman lääkevalmisteen samanaikainen käyttö aiheuttaa CYP3A4:n kohtalaisen estymisen ja CYP2C19:n voimakkaan estymisen (esim. flukonatsoli) (ks. kohta 4.2).

Tofasitinibialtistus vähenee, jos samaan aikaan annetaan voimakkaita CYP:n induktoreja (esim. rifampisiinia). Pelkät CYP2C19:n estäjät tai P-glykoproteiinin estäjät eivät todennäköisesti muuta tofasitinibin farmakokinetiikkaa merkittävästi.

Ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä), flukonatsolin (kohtalainen CYP3A4:n ja voimakas CYP2C19:n estäjä), takrolimuusin (heikko CYP3A4:n estäjä) ja siklosporiinin (kohtalainen CYP3A4:n estäjä) samanaikainen käyttö suurensi tofasitinibin AUC-arvoa. Rifampisiini (voimakas CYP:n induktori) puolestaan pienensi tofasitinibin AUC-arvoa. Tofasitinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP:n induktorien (esim. rifampisiinin) kanssa saattaa johtaa kliinisen vasteen häviämiseen tai heikkenemiseen (ks. kuva 1). Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien ja tofasitinibin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ketokonatsolin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö suurensi tofasitinibin C_{max}-arvoa, kun taas takrolimuusi, siklosporiini ja rifampisiini pienensivät tofasitinibin C_{max}-arvoa. Metotreksaattiannosten 15–25 mg samanaikainen käyttö kerran viikossa ei vaikuttanut nivelreumapotilailla tofasitinibin farmakokinetiikkaan (ks. kuva 1).

Kuva 1. Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tofasitinibin farmakokinetiikkaan



Huom.: Vertailuryhmä sai pelkästään tofasitinibia.
[a] Tofasitinibiannos 11 mg (depottablettina) kerran vuorokaudessa on pienennettävä annokseen 5 mg (kalvopäällysteisinä tabletteina) kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Tofasitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Tofasitinibin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut terveillä vapaaehtoisilla naisilla ehkäisytablettien, levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin, farmakokinetiikkaan.

Tofasitinibin samanaikainen käyttö metotreksaattiannosten 15–25 mg kerran viikossa kanssa pienensi nivelreumapotilailla metotreksaatin AUC-arvoa 10 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 13 %. Metotreksaattialtistus ei pienene siinä määrin, että se edellyttäisi muutoksia metotreksaatin yksilölliseen annostukseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tofasitinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Tofasitinibin on osoitettu olevan teratogeeninen rotilla ja kaniineilla, ja sen on osoitettu vaikuttavan synnytykseen sekä peri-/postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä tofasitinibin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää tofasitinibihoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa viimeisen annoksen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tofasitinibi ihmisen rintamaitoon. Tätä riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. Tofasitinibi erittyi imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä tofasitinibin käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Muodollisia tutkimuksia mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Tofasitinibi heikensi naarasrottien, mutta ei urosrottien, hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tofasitinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nivelreuma
Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vakavat infektiot (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaisturvallisuutta koskeneessa koko altistetussa potilasjoukossa tofasitinibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja vakavia infektioita ovat olleet keuhkokuume (1,7 %), vyöruusu (*Herpes zoster*) (0,6 %), virtsatieinfektiot (0,4 %), selluliitti (0,4 %), divertikuliitti (0,3 %) ja umpilisäketulehdus (0,2 %). Tofasitinibihoidon yhteydessä raportoituja opportunisti-infektioita ovat olleet tuberkuloosi ja muut mykobakteeri-infektiot, *Cryptococcus*-infektiot, histoplasmoosi, ruokatorven kandidiaasi, usean dermatomin alueella esiintyvä vyöruusu (*Herpes zoster*), sytomegalovirusinfektio, BK-virusinfektio ja listerioosi. Joidenkin potilaiden tautimuoto on ollut pikemminkin disseminoitunut kuin paikallinen. Muita vakavia infektioita, joita ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa myös esiintyä (esim. koksidioidomykoosia).

Kaksoissokkoutettujen, lumelääke- tai metotreksaattikontrolloitujen kliinisten tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (3,9 %), ylähengitysteiden infektiot (3,8 %), ripuli (2,9 %), pahoinvointi (2,7 %) ja hypertensio (2,2 %).

Kaksoissokkoutettujen lume- tai metotreksaattikontrolloitujen tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana hoidon haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 3,8 % tofasitinibihoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita infektioita kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana olivat vyöruusu (*Herpes zoster*) (0,19 %) ja keuhkokuume (0,15 %).

Nivelpsoriaasi
Kaiken kaikkiaan aktiivista nivelpsoriaasia sairastaneiden tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tofasitinibihoitoa saaneiden nivelreumapotilaiden turvallisuusprofiilin kanssa.

Selkärankareuma
Kaiken kaikkiaan aktiivista selkärankareumaa sairastaneiden tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tofasitinibihoitoa saaneiden nivelreumapotilaiden turvallisuusprofiilin kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaille sekä haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, ja ne on esitetty elinjärjestelmäluokittain (System Organ Class = SOC) ja esiintyvyyden mukaan, ja ne on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleiset (≥ 1/10),

yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7. Haittavaikutukset

Elin-järjestelmä-luokka	**Yleiset ≥ 1/100, < 1/10**	**Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Hyvin harvinaiset < 1/10 000**	**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)**
Infektiot	Keuhkokuume Influenssa Vyöruusu (*Herpes zoster*) Virtsatieinfektio Sinuiitti Keuhkoputki-tulehdus Nasofaryngiitti Nielutulehdus	Tuberkuloosi Divertikuliitti Pyelonefriitti Selluliitti Yskänrokko (*Herpes simplex*) Virusperäinen gastroenteriitti Virusinfektio	Sepsis Urosepsis Disseminoitunut tuberkuloosi Bakteremia *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume Pneumokokki-keuhkokuume Bakteerikeuhko-kuume Sytomegalovirus-infektio Bakteeriperäinen artriitti	Keskushermoston tuberkuloosi Kryptokokkimeningiitti Nekrotisoiva faskiitti Enkefaliitti Stafylokokki-bakteremia *Mycobacterium avium* -kompleksi-infektio Atyyppinen mykobakteeri-infektio	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Keuhkosyöpä Ei-melanoottiset ihosyövät	Lymfooma		
Veri ja imukudos	Lymfopenia Anemia	Leukopenia Neutropenia			
Immuunijärjestelmä					Yliherkkyys* Angioedeema* Urtikaria*
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Dyslipidemia Hyperlipidemia Elimistön kuivuminen			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus			
Hermosto	Päänsärky	Parestesiat			
Sydän		Sydäninfarkti			
Verisuonisto	Hypertensio	Laskimo-tromboembolia**			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hengenahdistus Nenän sivuonteloiden tukkoisuus			
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Gastriitti Dyspepsia				

Elin-järjestelmä-luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Maksa ja sappi		Rasvamaksa Suurentunut maksaentsyymi-pitoisuus Suurentunut transaminaasi-pitoisuus Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus	Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa		
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Eryteema Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Nivelten turpoaminen Jännetulehdus	Tuki- ja liikuntaelimistön kipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Raajojen turvotus	Kuume Uupumus			
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiinikinaasi-pitoisuus	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Suurentunut veren kolesterolipitoisuus Suurentunut LDL-pitoisuus Painonnousu			
Vammat ja myrkytykset		Nivelsiteen nyrjähdys Lihasvenähdys			

* Spontaanista haittavaikutusraportoinnista saatu tieto
** Laskimotromboembolia sisältää keuhkoembolian, syvän laskimotukoksen ja verkkokalvon laskimotukoksen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laskimotromboembolia

Nivelreuma
Laajassa, satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuden seurantatutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboembolian ilmaantuvuus oli suurempi ja annosriippuvainen. Valtaosa näistä tapahtumista oli vakavia, ja osa johti potilaan kuolemaan. Turvallisuutta koskeneessa välianalyysissa keuhkoembolioitten ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32–0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12–0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02–0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96 (1,75–20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81–11,06) (ks. kohta 5.1) verrattuna TNF:n estäjiin.

Edellä mainitussa tutkimuksen välianalyysissa tehtiin alaryhmäanalyysi niistä potilaista, joilla oli laskimotromboembolian riskitekijöitä, ja keuhkoembolian riski oli näillä potilailla vielä suurempi. Riskitiheyksien suhde keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 9,14 (2,11–39,56) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,92 (0,83–18,48) verrattuna TNF:n estäjiin.

Selkärankareuma
Yhdistetyissä vaiheen 2 ja vaiheen 3 satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 420 potilaalla (seuranta 233 potilasvuotta), jotka saivat tofasitinibia enimmillään 48 viikon ajan, ei havaittu laskimotromboemboliatapahtumia.

Kaikki infektiot

Nivelreuma
Kontrolloiduissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 0–3 kuukauden aikana infektioiden esiintyvyys oli tofasitinibimonoterapiaa kalvopäällysteisillä tableteilla 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 616 potilasta) saaneilla potilailla 16,2 % (100 potilasta) ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 642 potilasta) saaneilla potilailla 17,9 % (115 potilasta) verrattuna 18,9 %:iin (23 potilasta) lumeryhmässä (yhteensä 122 potilasta). Kontrolloiduissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), 0–3 kuukauden aikana infektioiden esiintyvyys oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja DMARD-hoitoa saaneilla potilailla (yhteensä 973 potilasta) 21,3 % (207 potilasta), ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja DMARD-hoitoa saaneilla potilailla (yhteensä 969 potilasta) 21,8 % (211 potilasta) verrattuna 18,4 %:iin (103 potilasta) lumevalmisteen ja DMARD-hoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä (yhteensä 559 potilasta).

Yleisimmin raportoituja infektioita olivat ylähengitysteiden infektiot (3,7 %) ja nasofaryngiitti (3,2 %).

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla kaikilla altistetuilla potilailla (yhteensä 4 867 potilasta) infektioiden kokonaisilmaantumistiheys tofasitinibihoidon yhteydessä oli 46,1 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 43,8 potilasta, joilla oli tapahtumia, ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 47,2). Monoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla ilmaantumistiheys oli 48,9 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 41,9 (yhteensä 1 750 potilasta). Yhdistelmähoitona DMARD-lääkkeitä saaneet potilaat: 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ilmaantumistiheys oli 41,0 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 50,3 (yhteensä 3 117 potilasta).

Selkärankareuma
Yhdistetyissä vaiheen 2 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa infektioiden esiintyvyys enimmillään 16 viikon pituisen lumekontrolloidun jakson aikana oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä (185 potilasta) 27,6 % ja lumeryhmässä (187 potilasta) 23,0 %. Yhdistetyissä vaiheen 2 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa enimmillään 48 viikon ajan saaneilla 316 potilaalla infektioiden esiintyvyys oli 35,1 %.

Vakavat infektiot

Nivelreuma
6 kuukautta ja 24 kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibimonoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä vakavien infektioiden määrä oli 1,7 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Tofasitinibimonoterapiaa 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä määrä oli 1,6 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, vastaavasti lumeryhmässä 0 ja metotreksaattiryhmässä 1,9.

6, 12 tai 24 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla vakavien infektioiden määrä oli 3,6 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla vastaavasti 3,4 ja lumelääkettä yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla 1,7.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla kaikilla altistetuilla potilailla vakavien infektioiden kokonaisilmaantumistiheys oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,4 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 3,0. Yleisimpiä vakavia infektioita olivat mm. keuhkokuume, vyöruusu (*Herpes zoster*), virtsatieinfektio, selluliitti, gastroenteriitti ja divertikuliitti. Opportunisti-infektioita on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Selkärankareuma
Yhdistetyissä vaiheen 2 ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa enimmillään 48 viikon ajan saaneiden 316 potilaan joukossa ilmeni yksi vakava infektio (aseptinen meningiitti), joten sen ilmaantuvuus oli 0,43 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden.

Vakavat infektiot iäkkäillä
Nivelreumatutkimuksiin I–VI osallistuneista 4 271 potilaasta (ks. kohta 5.1) kaikkiaan 608 nivelreumapotilasta oli vähintään 65-vuotiaita, mukaan lukien 85 vähintään 75-vuotiasta potilasta. Vakavien infektioiden esiintyvyys vähintään 65-vuotiailla tofasitinibilla hoidetuilla potilailla oli suurempi (4,8 sataa potilasvuotta kohden) kuin alle 65-vuotiailla potilailla (2,4 100 potilasvuotta kohden).

Koska infektioiden ilmaantuvuus iäkkäillä potilailla oli yleisesti ottaen suurempi, iäkkäitä potilaita hoidettaessa on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Vakavat infektiot myyntiluvan saamisen jälkeen tehdystä ei-interventionaalisesta turvallisuustutkimuksesta
Tiedot myyntiluvan saamisen jälkeen tehdystä ei-interventionaalisesta turvallisuustutkimuksesta, jossa arvioitiin tofasitinibia rekisteristä (US Corrona) peräisin olevilla nivelreumapotilailla, osoittivat, että numeerisesti korkeampi määrä vakavia infektioita havaittiin kerran vuorokaudessa otetun 11 mg:n depottabletin kanssa kuin kahdesti päivässä otetun 5 mg kalvopäällysteisen tabletin kanssa. Karkeat tapahtumien ilmaantuvuusarvot (95 %:n luottamusväli) (ei sovitettu iän tai sukupuolen mukaan) kummankin formulaation saatavuudesta 12 kuukauden kohdalla hoidon aloittamisen jälkeen olivat 11 mg:n depottabletin kerran päivässä saaneilla 3,45 (1,93, 5,69) ja 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletin kahdesti päivässä saaneilla 2,78 (1,74, 4,21) ja 36 kuukauden kohdalla ne olivat 11 mg:n depottabletin kerran päivässä saaneilla 4,71 (3,08, 6,91) ja 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletin kahdesti päivässä saaneilla 2,79 (2,01, 3,77) potilasta 100 potilasvuotta kohden. Sovittamaton riskitiheyksien suhde oli 1,30 (95 %:n luottamusväli: 0,67, 2,50) 12 kuukauden kohdalla ja 1,93 (95 %:n luottamusväli: 1,15, 3,24) 36 kuukauden kohdalla kerran vuorokaudessa otetun 11 mg depottabletin kanssa verrattuna kahdesti vuorokaudessa otettuun 5 mg kalvopäällysteiseen tablettiin. Tiedot perustuvat pieneen määrään potilaita, joilla tapahtumia havaittiin suhteellisen suurilla luottamusväleillä ja rajallisella seuranta-ajalla.

Virusten uudelleenaktivoituminen

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla, jotka ovat japanilaisia tai korealaisia, tai joilla on ollut nivelreuma pitkään ja jotka olivat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD), tai potilailla, joiden absoluuttinen lymfosyyttien määrä (B-Lymf) on alle $1{,}0 \times 10^9$/l, tai joiden tofasitinibiannos on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, saattaa olla suurentunut vyöruusun (*Herpes zoster*) riski (ks. kohta 4.4).

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin vyöruusuun (*Herpes zoster*) liittyvien tapahtumien lisääntyminen tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla TNF:n estäjiä saaneisiin verrattuna. Vyöruusun (*Herpes zoster*) ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,75 (3,22, 4,34) potilasta, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,94 (3,38, 4,57) potilasta ja TNF:n estäjiä saaneilla 1,18 (0,90, 1,52) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden.

Laboratoriokokeet

Lymfosyytit
Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa varmistettua B-Lymf:n laskua alle 0,5 x 10^9/l todettiin 0,3 %:lla potilaista ja B-Lymf 0,50–0,75 x 10^9/l todettiin 1,9 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat).

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla varmistettua B-Lymf:n laskua alle 0,5 x 10^9/l todettiin yhteensä 1,3 %:lla potilaista ja B-Lymf 0,50–0,75 x 10^9/l todettiin 8,4 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat).

Varmistettuun B-Lymf:n laskuun alle 0,75 x 10^9/l liittyi suurentunut vakavien infektioiden ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

Neutrofiilit
Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa varmistettua B-Neut-arvon laskua alle 1,0 x 10^9/l esiintyi 0,08 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat). Varmistettua B-Neut-arvon laskua alle 0,5 x 10^9/l ei havaittu missään hoitoryhmässä. Neutropenian ja vakavien infektioiden ilmaantuvuuden välillä ei esiintynyt selkeää yhteyttä.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla varmistetun B-Neut-arvon laskun ilmaantumistapa ja ilmaantuvuus olivat yhdenmukaiset kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleet
Vaiheen 3 kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma) potilaiden verihiutalemäärän piti olla ≥ 100 x 10^9/l, jotta he soveltuivat tutkimukseen. Siksi potilaista, joiden verihiutalemäärä ennen tofasitinibihoidon aloittamista on < 100 x 10^9/l, ei ole tietoja.

Maksaentsyymikokeet
Varmistettua maksaentsyymien nousua yli 3-kertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin nivelreumapotilailla melko harvoin. Jos näiden potilaiden maksaentsyymit olivat koholla, hoitoon tehtävät muutokset (esim. samanaikaisesti käytetyn tautiprosessia hidastavan reumalääkkeen (DMARD) annoksen pienentäminen, tofasitinibihoidon keskeyttäminen tai tofasitinibiannoksen pienentäminen) pienensivät maksaentsyymipitoisuutta tai normalisoivat pitoisuuden.

Nivelreumaa koskeneen vaiheen 3 monoterapiatutkimuksen kontrolloidussa osiossa (0–3 kuukautta) (tutkimus I, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 1,65 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,41 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Tässä tutkimuksessa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 1,65 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,41 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneessa vaiheen 3 monoterapiatutkimuksessa (0–24 kuukautta) (tutkimus VI, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 7,1 %:lla metotreksaattia saaneista, 3,0 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 3,0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Tässä tutkimuksessa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 3,3 %:lla metotreksaattia saaneista, 1,6 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 1,5 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneiden vaiheen 3 tutkimusten, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), kontrolloidussa osiossa (0–3 kuukautta) (tutkimukset II–V, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista, 1,24 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 1,14 %:lla 10 mg tofasitinibitabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Näissä tutkimuksissa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 0,72 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,5 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,31 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneissa pitkäkestoisissa monoterapiajatkotutkimuksissa ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 1,1 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja vastaavasti 1,4 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin alle 1 %:lla molemmissa sekä 5 mg että 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa potilasryhmissä.

Nivelreumaa koskeneissa pitkäkestoisissa jatkotutkimuksissa, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 1,8 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja vastaavasti 1,6 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin alle 1 %:lla molemmissa sekä 5 mg että 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa potilasryhmissä.

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä ALAT-arvojen kohoamista vähintään 3-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 6,01 %:lla 5 mg tofasitibinia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista, 6,54 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 3,77 %:lla TNF:n estäjiä saaneista potilaista. ASAT-arvojen kohoamista vähintään 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 3,21 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista, 4,57 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 2,38 %:lla TNF:n estäjiä saaneista potilaista.

Lipidit
Lipidiarvojen (kokonais-, LDL- ja HDL-kolesteroli, triglyseridit) kohoamista tutkittiin nivelreumapotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa ensimmäisen kerran 1 kuukauden kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta. Arvojen suurenemista havaittiin kyseisenä ajankohtana, ja ne pysyivät sen jälkeen vakaina.

Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa lipidien muutoksia esiintyi lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen saakka (6–24 kuukautta) seuraavasti:

- LDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 15 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 20 %, ja 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 16 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 19 %.
- HDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 17 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 18 %, ja 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli

suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 19 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 20 %.

Lipidipitoisuudet palasivat tofasitinibihoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltäneelle tasolle.

Sekä keskimääräisen LDL-kolesterolipitoisuuden suhde HDL-kolesterolipitoisuuteen (LDL/HDL) että apolipoproteiini B:n suhde ApoA1:een (ApoB/ApoA1) pysyivät tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla pääasiassa ennallaan.

Kontrolloidussa kliinisessä nivelreumatutkimuksessa kohonnut LDL-kolesterolipitoisuus ja ApoB vastasivat statiinihoitoon ja pienenivät hoitoa edeltäneelle tasolle.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla kohonneet lipidiparametrit olivat yhdenmukaisia kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Seuraavassa esitetään yhteenveto lähtötilanteen lipidiparametrien muutoksista lähtötilanteesta 24 kuukauteen saakka:

- LDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,80 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 17,04 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 5,50 %. 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 12,71 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 18,14 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 3,64 %,
- HDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 11,71 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,63 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 2,82 %. 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 11,58 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,54 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 1,42 %.

Sydäninfarkti

Nivelreuma
Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Sydäninfarktin (kuolemaan johtamaton) ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,37 (0,22; 0,57), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,33 (0,19; 0,53) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,16 (0,07; 0,31) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Tutkimuksessa raportoitiin muutamista kuolemaan johtaneista sydäninfarkteista, ja niiden ilmaantumistiheys oli tofasitinibilla hoidetuilla potilailla samankaltainen kuin TNF-estäjillä hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tutkimuksessa edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seurantaa kolmen vuoden ajan.

Syövät ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta

Nivelreuma
Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Keuhkosyövän ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,23 (0,12; 0,40), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,32 (0,18; 0,51) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,13

(0,05; 0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tutkimuksessa edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seurantaa kolmen vuoden ajan.

Lymfoomien ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,07 (0,02; 0,18), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,11 (0,04; 0,24) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,02 (0,00; 0,10) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan seuraamista haittavaikutusten merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Tofasitinibin yliannoksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä aina 100 mg:n kerta-annoksiin saakka saadut farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että yli 95 % otetusta annoksesta oletetaan eliminoituvan 24 tunnin kuluessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA29

Vaikutusmekanismi

Tofasitinibi on voimakas, selektiivinen JAK-perheen estäjä. Tofasitinibi estää entsyymimäärityksissä kinaaseja JAK1, JAK2, JAK3 ja vähäisemmässä määrin kinaasia TyK2. Tofasitinibi on kuitenkin erittäin selektiivinen muiden ihmisen genomin kinaasien suhteen. Ihmisen soluissa tofasitinibi estää lähinnä kinaaseihin JAK3 ja/tai JAK1 liittyvää heterodimeeristen sytokiinireseptorien signaalinvälitystä, joka on funktionaalisesti selektiivisempää kuin sytokiinireseptorien JAK2-kinaasiparien kautta tapahtuva signaalinvälitys. Tofasitinibin aiheuttama JAK1:n ja JAK3:n estyminen heikentää interleukiinien (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) sekä tyypin I ja tyypin II interferonien signaalinvälitystä, mikä muuttaa immuunivastetta ja tulehdusvastetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tofasitinibihoitoon liittyi nivelreumapotilaiden pisimmillään 6 kuukautta kestäneen hoidon aikana verenkierrossa olevien luonnollisten tappajasolujen (NK) CD16/56+-annosriippuvaista vähenemistä, ja niiden vähenemisen arvioitiin olleen suurinta noin 8−10 viikon kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Nämä muutokset hävisivät tavallisesti 2–6 viikon kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Tofasitinibihoitoon liittyi annosriippuvaista B-solumäärän lisääntymistä. T-lymfosyyttien ja

T-lymfosyyttien alaryhmien (CD3+, CD4+ ja CD8+) määrän muutokset verenkierrossa olivat vähäisiä ja epäjohdonmukaisia.

Pitkäaikaishoidossa (tofasitinibihoidon keston mediaani noin 5 vuotta) CD4+-määrän todettiin vähentyneen lähtötilanteesta 28 % (mediaani) ja CD8+-määrän 27 % (mediaani). Lyhytkestoisessa käytössä havaitusta vähenemisestä poiketen luonnollisten tappajasolujen CD16/56+ määrän todettiin lisääntyneen lähtötilanteesta 73 % (mediaani). CD19-positiivisten B-solujen määrän ei todettu enää lisääntyneen pitkäkestoisen tofasitinibihoidon jälkeen. Kaikkien näiden lymfosyyttialaryhmien muutokset palautuivat hoidon tilapäisen keskeyttämisen jälkeen lähemmäs lähtötilannetta. Lymfosyyttialaryhmien määrien ja vakavien tai opportunisti-infektioiden tai vyöruusun (*Herpes zoster*) välisestä yhteydestä ei ollut näyttöä (lymfosyyttien absoluuttisen määrän seuranta, ks. kohta 4.2).

IgG-, IgM- ja IgA-kokonaispitoisuuden muutokset seerumissa olivat nivelreumapotilaiden 6 kuukautta kestäneen tofasitinibihoidon aikana vähäisiä, annoksesta riippumattomia ja samankaltaisia kuin lumelääkkeen yhteydessä, mikä viittaa siihen, ettei systeemistä humoraalista suppressiota esiinny.

Nivelreumapotilaiden tofasitinibihoidon jälkeen C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuden seerumissa havaittiin pienentyneen nopeasti, ja pitoisuus pysyi pienentyneenä koko hoidon ajan. Tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut CRP-muutokset eivät korjautuneet täysin 2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, mikä viittaa siihen, että farmakodynaaminen aktiivisuus kestää puoliintumisaikaa pidempään.

Rokotteita koskevat tutkimukset

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille aloitettiin tofasitinibihoito 10 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumehoito, influenssarokotteeseen vasteen saaneiden lukumäärä oli sekä tofasitinibiryhmässä (57 %) että lumehoitoa saaneessa ryhmässä (62 %) samankaltainen. Pneumokokki-polysakkaridirokotteeseen vasteen saaneiden osuudet olivat seuraavat: 32 % sekä tofasitinibi- että metotreksaattihoitoa saaneista potilaista, 62 % tofasitinibimonoterapiaa saaneista potilaista, 62 % metotreksaattimonoterapiaa saaneista ja 77 % lumehoitoa saaneista. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta samankaltaisia tuloksia saatiin pitkäkestoista tofasitinibihoitoa annoksina 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla tehdyssä erillisessä influenssa- ja pneumokokki polysakkaridirokotetutkimuksessa.

Perulääkityksenä metotreksaattia saaneilla nivelreumapotilailla tehtiin kontrolloitu tutkimus, jossa heille annettiin heikennettyä elävää herpesvirusta sisältävää rokotetta 2–3 viikkoa ennen kuin heille aloitettiin 12 viikon tofasitinibihoito annoksina 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumehoito. Sekä tofasitinibi- että lumehoitoa saaneilla potilailla havaittiin 6 viikon hoidon jälkeen näyttöä humoraalisista ja soluvälitteisistä vasteista VZV:lle. Vasteet olivat samankaltaisia kuin 50-vuotiailla ja vanhemmilla terveillä vapaaehtoisilla. Erään potilaan, joka ei ollut sairastanut vesirokkoa ja jolla ei ollut hoidon alkaessa vesirokon vasta-aineita, havaittiin 16 päivää rokotuksen jälkeen vesirokkoviruskannan aiheuttama levinnyt infektio. Tofasitinibihoito lopetettiin, ja potilas toipui saatuaan hoitoa tavanomaisilla viruslääkevalmisteiden annoksilla. Kyseinen potilas sai myöhemmin voimakkaan, mutta viivästyneen, humoraalisen ja soluvasteen rokotteeseen (ks. kohta 4.4).

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma
Kalvopäällysteisten tofasitinibitablettien tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kuudessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa yli 18-vuotiailla aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla, joiden nivelreuma oli diagnosoitu käyttäen ACR (American College of Rheumatology) -kriteerejä. Taulukossa 8 esitetään oleelliset tiedot tutkimusten koeasetelmasta ja potilaiden ominaisuuksista.

Taulukko 8. Vaiheen 3 kliiniset tutkimukset nivelreumapotilaille kaksi kertaa vuorokaudessa annetuilla 5 mg:n ja 10 mg:n tofasitinibiannoksilla

Tutkimukset	Tutkimus I (ORAL Solo)	Tutkimus II (ORAL Sync)	Tutkimus III (ORAL Standard)	Tutkimus IV (ORAL Scan)	Tutkimus V (ORAL Step)	Tutkimus VI (ORAL Start)	Tutkimus VII (ORAL Strategy)
Potilasryhmä	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Ei aiempaa MTX-hoitoa[a]	MTX-IR
Vertailuryhmä	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	Lumelääke	MTX	MTX, ADA
Perusläkitys	Ei hoitoa[b]	csDMARDit	MTX	MTX	MTX	Ei hoitoa[b]	3 rinnakkais-ryhmää: • Tofasitinibi-monoterapia • Tofasitinibi + MTX • ADA + MTX
Keskeiset ominaisuudet	Monoterapia	Eri csDMARDit	Vaikuttava vertailuvalmiste (ADA)	Röntgenkuvaus	TNFi-IR	Monoterapia, vaikuttava vertailuvalmiste (MTX), röntgenkuvaus	Tofasitinibi joko MTX:n kanssa tai ilman MTX:ää verrattuna ADA:n ja MTX:n yhdistelmään
Hoitoa saaneiden potilaiden lkm	610	792	717	797	399	956	1 146
Tutkimuksen kokonaiskesto	6 kuukautta	1 vuosi	1 vuosi	2 vuotta	6 kuukautta	2 vuotta	1 vuosi
Muut ensisijaiset tehon päätetapahtu-mat[c]	Kuukausi 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Kuukausi 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 6: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 Kuukausi 3: HAQ-DI	Kuukausi 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	Kuukausi 6: mTSS ACR70	Kuukausi 6: ACR50
Aika pakolliseen aktiiviseen hoitoon siirtymiseen (tofasitinibian nokset 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)	Kuukausi 3	Kuukausi 6 (lumehoitoa saaneet tutkittavat, joiden turvonneiden ja aristavien nivelten lukumäärä oli vähentynyt < 20 %, siirtyivät tofasitinibihoitoon 3 kuukauden hoidon jälkeen)			Kuukausi 3	NA	NA

[a.] ≤ 3 viikottaista annosta (ei aiempaa metotreksaatti [MTX] -hoitoa).
[b.] Malarialääkkeet olivat sallittuja.
[c.] Muita ensisijaisia päätetapahtumia olivat: mTSS:n keskimääräinen muutos lähtötilanteesta; ACR20- tai ACR70-vasteen saaneiden tutkittavien prosenttiosuus; HAQ-DI-indeksin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta; DAS28-4(ESR) < 2,6 -indeksin (remission) saavuttaneiden tutkittavien prosenttiosuus.

mTSS = muokatut Total Sharp -pisteet (modified Total Sharp Score), ACR20(70) = American College of Rheumatology -vasteen paraneminen ≥ 20 % (≥ 70 %), DAS28 = taudin aktiivisuutta 28 nivelessä osoittava indeksi (Disease Activity Score 28 joints), ESR = lasko (Erythrocyte Sedimentation Rate), HAQ-DI = toimintakykyindeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index), DMARD = tautiprosessia hidastava reumalääke (disease-modifying antirheumatic drug), IR = riittämätön vaste (inadequate responder), csDMARD = perinteinen synteettinen tautiprosessia hidastava reumalääke (conventional synthetic DMARD), TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä (tumour necrosis factor inhibitor), NA = ei sovellettavissa (not applicable),
ADA = adalimumabi, MTX = metotreksaatti.

Kliininen vaste

ACR-vaste
Tutkimuksissa ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start ja ORAL Strategy ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteen saaneiden potilaiden prosenttiosuus tofasitinibihoitoa saaneista esitetään taulukossa 9. Kaikissa tutkimuksissa 5 mg:n tai 10 mg:n tofasitinibiannoksia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla esiintyi tilastollisesti merkitsevä ACR20-, ACR50-, tai ACR70-vaste tutkimuskuukausina 3 ja 6 verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (tai ORAL Start -tutkimuksessa metotreksaattiin verrattuna).

ORAL Strategy -tutkimuksen aikana vasteet, jotka saatiin 5 mg:lla tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä metotreksaatin kanssa, olivat numeerisesti samaa luokkaa kuin annettaessa 40 mg adalimumabia yhdessä metotreksaatin kanssa. Kummassakin näistä hoidoista vasteet olivat numeerisesti suuremmat kuin annettaessa 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Hoidon vaikutus oli samankaltainen riippumatta potilaan reumatekijätilanteesta, iästä, sukupuolesta, rodusta tai taudin tilanteesta. Vaikutus ilmaantui nopeasti (tutkimuksissa ORAL Solo, ORAL Sync ja ORAL Step vain 2 viikkoa), ja vaste parani edelleen hoidon jatkuessa. Tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ACR-kokonaisvasteen tavoin myös ACR-vasteen jokainen osa-alue parani johdonmukaisesti lähtötilanteesta verrattuna kaikissa tutkimuksissa lumelääkettä yhdessä metotreksaatin tai muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa saaneisiin potilaisiin (osa-alueita olivat aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin tekemä kokonaisarvio, toimintakykyä osoittava indeksi, kipuarvio ja CRP).

Taulukko 9. ACR-vasteen saaneiden potilaiden osuus (%)

ORAL Solo: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon				
Pääte-tapahtuma	**Aika**	**Lumelääke N = 122**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk monoterapiana N = 241**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk monoterapiana N = 243**
ACR20	Kuukausi 3	26	60***	65***
	Kuukausi 6	NA	69	71
ACR50	Kuukausi 3	12	31***	37***
	Kuukausi 6	NA	42	47
ACR70	Kuukausi 3	6	15*	20***
	Kuukausi 6	NA	22	29
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon				
Pääte-tapahtuma	**Aika**	**Lumelääke + DMARD(eja) N = 158**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + DMARD(eja) N = 312**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + DMARD(eja) N = 315**
ACR20	Kuukausi 3	27	56***	63***
	Kuukausi 6	31	53***	57***
	Kuukausi 12	NA	51	56
ACR50	Kuukausi 3	9	27***	33***
	Kuukausi 6	13	34***	36***
	Kuukausi 12	NA	33	42
ACR70	Kuukausi 3	2	8**	14***
	Kuukausi 6	3	13***	16***
	Kuukausi 12	NA	19	25

ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)					
Päätetapahtuma	**Aika**	**Lumelääke**	**Tofasitinibi x 2/vrk + MTX**		**Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko + MTX**
		N = 105	**5 mg N = 198**	**10 mg N = 197**	**N = 199**
ACR20	Kuukausi 3	26	59***	57***	56***
	Kuukausi 6	28	51***	51***	46**
	Kuukausi 12	NA	48	49	48
ACR50	Kuukausi 3	7	33***	27***	24***
	Kuukausi 6	12	36***	34***	27**
	Kuukausi 12	NA	36	36	33
ACR70	Kuukausi 3	2	12**	15***	9*
	Kuukausi 6	2	19***	21***	9*
	Kuukausi 12	NA	22	23	17

ORAL Scan: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)				
Päätetapahtuma	**Aika**	**Lumelääke + MTX N = 156**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 316**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX N = 309**
ACR20	Kuukausi 3	27	55***	66***
	Kuukausi 6	25	50***	62***
	Kuukausi 12	NA	47	55
	Kuukausi 24	NA	40	50
ACR50	Kuukausi 3	8	28***	36***
	Kuukausi 6	8	32***	44***
	Kuukausi 12	NA	32	39
	Kuukausi 24	NA	28	40
ACR70	Kuukausi 3	3	10**	17***
	Kuukausi 6	1	14***	22***
	Kuukausi 12	NA	18	27
	Kuukausi 24	NA	17	26

ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän estäjään (TNF)				
Päätetapahtuma	**Aika**	**Lumelääke + MTX N = 132**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 133**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX N = 134**
ACR20	Kuukausi 3	24	41*	48***
	Kuukausi 6	NA	51	54
ACR50	Kuukausi 3	8	26***	28***
	Kuukausi 6	NA	37	30
ACR70	Kuukausi 3	2	14***	10*
	Kuukausi 6	NA	16	16

ORAL Start: Ei aiempaa metotreksaattihoitoa (MTX)				
Päätetapahtuma	**Aika**	**MTX N = 184**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk monoterapia N = 370**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk monoterapia N = 394**
ACR20	Kuukausi 3	52	69***	77***
	Kuukausi 6	51	71***	75***
	Kuukausi 12	51	67**	71***
	Kuukausi 24	42	63***	64***
ACR50	Kuukausi 3	20	40***	49***
	Kuukausi 6	27	46***	56***
	Kuukausi 12	33	49**	55***
	Kuukausi 24	28	48***	49***
ACR70	Kuukausi 3	5	20***	26***
	Kuukausi 6	12	25***	37***
	Kuukausi 12	15	28**	38***
	Kuukausi 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Riittämätön vaste MTX:iin				
Päätetapahtuma	**Aika**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N = 384**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX N = 376**	**Adalimumabi + MTX N = 386**
ACR20	Kuukausi 3	62,50	70,48ǂ	69,17
	Kuukausi 6	62,84	73,14ǂ	70,98
	Kuukausi 12	61,72	70,21ǂ	67,62
ACR50	Kuukausi 3	31,51	40,96ǂ	37,31
	Kuukausi 6	38,28	46,01ǂ	43,78
	Kuukausi 12	39,31	47,61ǂ	45,85
ACR70	Kuukausi 3	13,54	19,41ǂ	14,51
	Kuukausi 6	18,23	25,00ǂ	20,73
	Kuukausi 12	21,09	28,99ǂ	25,91

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

***$p < 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna (metotreksaattiin verrattuna ORAL Start -tutkimuksessa)

ǂ $p < 0,05$ – 5 mg tofasitinibia + MTX verrattuna 5 mg:aan tofasitinibia ORAL Strategy -tutkimuksessa (normaalit p-arvot ilman monivertailukorjausta)

N = analysoitujen tutkittavien lukumäärä, ACR20/50/70 = American College of Rheumatology -vastekriteereiden perusteella todettu ≥ 20, 50, 70 %:n paraneminen, NA = ei sovellettavissa (not applicable), MTX = metotreksaatti.

DAS28-4(ESR)-vaste

Potilaiden taudin aktiivisuutta osoittavat Disease Activity Score (DAS28-4[ESR]) indeksit olivat vaiheen 3 tutkimusten lähtötilanteessa keskimäärin 6,1–6,7. Annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä havaittiin tutkimuskuukautena 3 DAS28-4(ESR)-indeksien pienentyneen merkitsevästi lähtötilanteesta (keskimääräinen paraneminen) 1,8–2,0 ja annoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä vastaavasti 1,9–2,2 verrattuna lumehoitoon (0,7–1,1). DAS28-indeksillä osoitetun kliinisen remission (DAS28-4(ESR) < 2,6) saavuttaneiden potilaiden osuus tutkimuksissa ORAL Step, ORAL Sync ja ORAL Standard esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10: Tutkimuskuukausina 3 ja 6 DAS28-4(ESR) < 2,6 remission saavuttaneiden tutkittavien lukumäärä (%)

	Ajankohta	N	%
ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän (TNF) estäjään			
Tofasitinibi 5 mg x 2 + MTX	Kuukausi 3	133	6
Tofasitinibi 10 mg x 2 + MTX	Kuukausi 3	134	8*
Lumelääke + MTX	Kuukausi 3	132	2
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon			
Tofasitinibi 5 mg x 2	Kuukausi 6	312	8*
Tofasitinibi 10 mg x 2	Kuukausi 6	315	11***
Lumelääke	Kuukausi 6	158	3
ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)			
Tofasitinibi 5 mg x 2 + MTX	Kuukausi 6	198	6*
Tofasitinibi 10 mg x 2 + MTX	Kuukausi 6	197	11***
Adalimumabi 40 mg s.c. joka toinen viikko + MTX	Kuukausi 6	199	6*
Lumelääke + MTX	Kuukausi 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 verrattuna lumehoitoon, s.c. = ihon alle, N = analysoitujen tutkittavien lukumäärä, DAS28 = taudin aktiivisuutta 28 nivelessä osoittava pisteytys (Disease Activity Scale 28 joints), ESR = lasko (Erythrocyte Sedimentation Rate).

Röntgenologisesti todennettu vaste
Tutkimuksissa ORAL Scan ja ORAL Start rakenteellisten nivelvaurioiden etenemisen estoa arvioitiin röntgenologisesti, ja se ilmaistiin mTSS:n ja sen osa-alueiden, eroosiopisteiden ja nivelraon kaventumista (JSN) kuvaavien pisteiden keskimääräisenä muutoksena tutkimuskuukausina 6 ja 12 lähtötilanteeseen nähden.

Tutkimuksessa ORAL Scan tofasitinibiannokset 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä perusläkityksenä käytetyn metotreksaatin kanssa estivät tutkimuskuukausina 6 ja 12 rakenteellisten vaurioiden etenemistä tilastollisesti merkitsevästi enemmän lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään verrattuna. Tofasitinibiannosten 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja metotreksaatin yhdistelmän vaikutus rakenteellisten nivelvaurioiden keskimääräiseen etenemiseen oli samankaltainen (ei tilastollisesti merkitsevä). Eroosion ja JSN-pisteiden analyysi oli yhdenmukainen kokonaistulosten kanssa.

Lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 78 %:lla potilaista ei havaittu röntgenologista taudin etenemistä (mTSS-muutos enintään 0,5) tutkimuskuukautena 6 verrattuna 89 %:iin tofasitinibiannoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 87 %:iin tofasitinibiannoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä metotreksaatin kanssa saaneisiin potilaisiin. Kumpikin tulos oli lumelääkkeen ja metotreksaatin yhdistelmään verrattuna merkitsevä.

Tutkimuksessa ORAL Start tofasitinibimonoterapia esti tutkimuskuukausina 6 ja 12 rakenteellisten vaurioiden etenemistä merkitsevästi enemmän metotreksaattiin verrattuna, kuten taulukossa 11 esitetään. Tämä vaikutus säilyi tutkimuskuukauteen 24 saakka. Eroosion ja JSN-pisteiden analyysit olivat yhdenmukaiset kokonaistulosten kanssa.

Metotreksaattiryhmässä 70 %:lla potilaista ei havaittu röntgenologisesti taudin etenemistä tutkimuskuukautena 6 verrattuna 83 %:iin tofasitinibiannoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 90 %:iin tofasitinibiannoksia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Kumpikin tulos oli metotreksaattiin verrattuna tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 11: Röntgenologiset muutokset tutkimuskuukausina 6 ja 12

	ORAL Scan: riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)				
	Lumelääke + MTX **N=139** **Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX** **N=277** **Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX** **Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen[b] (luottamusväli)**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX** **N=290** **Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX** **Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen[b] (luottamusväli)**
mTSS[c] Lähtötilanne Kuukausi 6 Kuukausi 12	 33 (42) 0,5 (2,0) 1,0 (3,9)	 31 (48) 0,1 (1,7) 0,3 (3,0)	 - -0,3 (-0,7; -0,0) -0,6 (-1,3; -0,0)	 37 (54) 0,1 (2,0) 0,1 (2,9)	 - -0,4 (-0,8; -0,0) -0,9 (-1,5; -0,2)
	ORAL Start: Ei aiempaa MTX-hoitoa				
	MTX **N = 168** **Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk** **N = 344** **Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk** **Keskimääräinen ero metotreksaattiin[d] (luottamusväli)**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk** **N = 368** **Keskiarvo (SD)[a]**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk** **Keskimääräinen ero metotreksaattiin[d] (luottamusväli)**
mTSS[c] Lähtötilanne Kuukausi 6 Kuukausi 12	 16 (29) 0,9 (2,7) 1,3 (3,7)	 20 (41) 0,2 (2,3) 0,4 (3,0)	 - -0,7 (-1,0; -0,3) -0,9 (-1,4; -0,4)	 19 (39) 0,0 (1,2) 0,0 (1,5)	 - -0,8 (-1,2; -0,4) -1,3 (-1,8; -0,8)

[a] SD = keskihajonta (Standard Deviation)
[b] Tofasitinibin ja lumelääkkeen erotuksen pienimmän neliösumman ero (95 %:n luottamusväli)
[c] Tutkimuskuukauden 6 ja tutkimuskuukauden 12 tiedot osoittavat keskimuutoksen lähtötilanteesta
[d] Tofasitinibin ja metotreksaatin erotuksen pienimmän neliösumman ero (95 %:n luottamusväli)

Fyysisen toimintakyvyn vaste ja terveyteen liittyvät hoitotulokset

Tofasitinibihoidon yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä HAQ-DI-indeksillä mitattuna. Tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla todettiin fyysisen toimintakyvyn merkittävästi suurempi paraneminen lumelääkkeeseen verrattuna lähtötilanteesta tutkimuskuukauteen 3 (tutkimukset ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Step) ja tutkimuskuukauteen 6 (tutkimukset ORAL Sync ja ORAL Standard). Tutkimuksissa ORAL Solo ja ORAL Sync tofasitinibia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti enemmän jo viikolla 2. HAQ-DI-indeksien muutokset lähtötilanteesta tutkimuksissa ORAL Standard, ORAL Step ja ORAL Sync esitetään taulukossa 12.

Taulukko 12: HAQ-DI-indeksien keskimääräinen muutos (LS mean) lähtötilanteesta tutkimuskuukautena 3

Lumelääke + MTX	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + MTX**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + MTX**	**Adalimumabi 40 mg joka toinen viikko + MTX**
ORAL Standard: Riittämätön vaste metotreksaattiin (MTX)			
N = 96	**N=185**	**N=183**	**N=188**
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Riittämätön vaste tuumorinekroositekijän (TNF) estäjään			
N=118	**N=117**	**N=125**	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Lumelääke + DMARD(eja)	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk + DMARD(eja)**	**Tofasitinibi 10 mg x 2/vrk + DMARD(eja)**	
ORAL Sync: Riittämätön vaste DMARD-hoitoon			
N=147	**N=292**	**N=292**	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p < 0,0001, tofasitinibi versus lumelääke + MTX, LS = pienimmät neliösummat, N = potilaiden lukumäärä, NA = ei sovellettavissa. HAQ-DI = toimintakykyindeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index)

Terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin Short Form Health Survey -kyselyllä (SF-36). Tofasitinibiannoksia 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden elämänlaatu oli parantunut lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna huomattavasti enemmän lähtötilanteesta tutkimusten ORAL Solo, ORAL Scan ja ORAL Step tutkimuskuukauteen 3 mennessä, mikä todettiin SF-36-kyselyn kaikissa 8 osiossa samoin kuin fyysisen osion yhteenvedossa (Physical Component Summary) ja henkisen osion yhteenvedossa (Mental Component Summary). Tutkimuksen ORAL Scan SF-36-kyselyssä todettu keskimääräinen paraneminen säilyi tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Väsymyksen (fatigue) vähenemistä arvioitiin kaikissa tutkimuksissa FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) -asteikolla tutkimuskuukautena 3. Väsymyksen todettiin kaikissa viidessä tutkimuksessa vähentyneen lähtötilanteesta huomattavasti enemmän 5 mg tai 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tutkimuksissa ORAL Standard ja ORAL Scan tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden FACIT-F-pisteiden keskimääräinen paraneminen säilyi tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Kaikissa tutkimuksissa unen laadun paranemista arvioitiin tutkimuskuukautena 3 nukkumiseen kohdistuvaa hoitotulosta arvioivan MOS-Sleep-mittarin (Medical Outcomes Study Sleep) univaikeuksia osoittavien yhteenvetopisteytysten Sleep Problems Index I ja II avulla. Tutkimuksissa ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Scan kummallakin asteikolla mitattuna unen laadun todettiin parantuneen lähtötilanteesta 5 mg tai 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla huomattavasti enemmän verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tutkimuksissa ORAL Standard ja ORAL Scan kummallakin asteikolla todettu keskimääräinen paraneminen säilyi tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla tutkimuskuukauteen 12 saakka.

Kliinisten vasteiden kesto

Hoidon tehon kestoa arvioitiin pisimmillään kaksi vuotta kestäneissä tutkimuksissa ACR20-, ACR50-, ACR70-vasteiden perusteella. HAQ-DI-indeksien ja DAS28-4(ESR)-indeksien keskimääräiset (mean) muutokset säilyivät kaikissa tofasitinibihoitoa saaneissa ryhmissä tutkimusten loppuun saakka.

Tofasitinibihoidon tehon säilymisestä 5 vuoteen saakka on saatu näyttöä myös satunnaistetusta myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä turvallisuutta koskeneesta tutkimuksesta, jossa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä, sekä päättyneistä enimmillään 8 vuoden pituisista avoimista pitkäkestoisista seurantatutkimuksista.

Pitkäaikaiset kontrolloidut turvallisuustiedot

Tutkimus ORAL Surveillance (A3921133) oli (N = 4 362), satunnaistettu vaikuttavalla vertailuvalmisteella kontrolloitu myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuuden seurantatutkimus, johon osallistui vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita. Potilailla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä (sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiksi määritellään tupakointi, diagnosoitu hypertensio, diabetes mellitus, ennenaikainen sepelvaltimotauti suvussa, aiempi sepelvaltimotauti, mukaan lukien aiempi revaskularisaatiotoimenpide, sepelvaltimon ohitusleikkaus, sydäninfarkti, sydämenpysähdys, epästabiili angina pectoris, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä ja nivelreumaan liittyvä nivelenulkoinen sairaus, esim. kyhmyt, Sjögrenin oireyhtymä, kroonisesta sairaudesta aiheutunut anemia, keuhkomanifestaatiot). Potilailla oli oltava vakiintunut metotreksaattiannostus tutkimuksen alkaessa. Annoksen muuttaminen oli sallittua tutkimuksen aikana.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 avoimeen hoitoon, joka oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa, 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa tai TNF:n estäjähoito (TNF:n estäjä oli joko 50 mg etanerseptiä kerran viikossa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat todettu syöpä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ja todettu vakava

sydämen ja verisuoniston haittatapahtuma (MACE; major adverse cardiovascular event); päätetapahtumat varmistettiin keskitetysti (adjudicated endpoints) ja niiden kumulatiivinen ilmaantuvuus ja tilastollinen arviointi olivat sokkoutettuja. Tutkimuksen voimalaskelma perustui tapahtumiin (event-powered study), ja sen ohella edellytettiin vähintään 1500 potilaan seuraamista 3 vuoden ajan. Tutkimushoito 10 mg:lla tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa lopetettiin, ja potilaiden hoidoksi vaihdettiin 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa laskimotromboemboliatapahtumien annosriippuvaisen signaalin vuoksi. Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneen ryhmän osalta ennen annoksen vaihtamista ja sen jälkeen kerätyt tiedot analysoitiin alun perin satunnaistetussa hoitoryhmässä.

Tutkimus ei täyttänyt yhdistettyjen tofasitinibiannosten ja TNF-estäjien väliselle ensisijaiselle vertailulle asetettua non-inferiority-kriteeriä, koska riskitiheyksien suhteelle asetettu 95 %:n luottamusvälin yläraja ylitti etukäteen määritetyn non-inferiority-kriteerin 1,8 todettujen MACE-tapahtumien ja todettujen syöpien osalta (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta).

Seuraavassa esitetään lopulliset tulokset MACE-tapahtumien, sydäninfarktin, syöpien (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), keuhkosyövän ja lymfooman osalta kustakin satunnaistetusta hoitoryhmästä. Turvallisuutta koskeneen välianalyysin (2019) tulokset ilmoitetaan laskimotromboemboliasta, vakavista infektioista sekä kuolemantapauksista.

MACE (mukaan lukien sydäninfarkti)

Muiden kuin kuolemaan johtaneiden sydäninfarktien määrän todettiin lisääntyneen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF-estäjiä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Taulukko 13: MACE:n ja sydäninfarktin ilmaantumistiheys ja riskitiheyksien suhde

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	**Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa[a]**	**Molemmat tofasitinibi-annokset[b]**	**TNF-estäjä (TNFi)**
MACE[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Kuolemaan johtanut sydäninfarkti[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Muu kuin kuolemaan johtanut sydäninfarkti[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

[a] Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.
[b] Yhdistetty tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja tofasitinibiannos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.
[c] Hoidon aikana tai 60 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta ilmaantuneiden tapahtumien perusteella.
Lyhenteet: MACE = vakava sydämen ja verisuoniston haittatapahtuma, TNF = tuumorinekroositekijä, IR = ilmaantumistiheys (incidence rate), HR = riskitiheyksien suhde (hazard ratio), CI = luottamusväli (confidence interval), Inf = ääretön (infinity)

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat sydäninfarktin (kuolemaan johtava ja muu kuin kuolemaan johtava) kehittymistä ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä ≥ 65 vuotta, miespuolinen, nykyinen tai aiempi tupakointi, potilaan sairastama diabetes ja sepelvaltimotauti (johon sisältyy sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, stabiili angina pectoris tai sepelvaltimotoimenpide) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Syövät

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla havaittiin syövän lisääntymistä, erityisesti keuhkosyövän ja lymfooman (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), TNF-estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna.

Taulukko 14: Syöpien ilmaantumistiheys ja riskitiheyksien suhde ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta[a]

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	**Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa[b]**	**Molemmat tofasitinibi-annokset[c]**	**TNF-estäjä (TNFi)**
Syövät NMSC:tä lukuun ottamatta				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
Keuhkosyöpä				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
Lymfooma				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs. TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

[a] Hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen tutkimuksen loppuun mennessä esiintyneiden tapahtumien perusteella
[b] Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden potilaiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.
[c] Tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja annos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.
Lyhenteet: NMSC = ei-melanoottinen ihosyöpä, TNF = tuumorinekroositekijä, IR = ilmaantumistiheys (incidence rate), HR = riskitiheys (hazard ratio), CI = luottamusväli

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat syövän kehittymistä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä ≥ 65 vuotta, nykyinen tai aiempi tupakointi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Laskimotromboembolia
Tutkimuksen A3921133 välianalyysissä havaittiin tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboembolioiden suurentunut ja annosriippuvainen ilmaantuvuus verrattuna TNF:n estäjiä saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.8). Valtaosa näistä tapahtumista oli vakavia, ja joissakin tapauksissa keuhkoembolia johti potilaan kuolemaan. Keuhkoembolioiden ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32–0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12–0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02–0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96 (1,75–20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81–11,06) verrattuna TNF:n estäjiin. Syvien laskimotukosten ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,38 (0,20–0,67), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,30 (0,14–0,55) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,18 (0,07–0,39) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde syvien laskimotukosten suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,13 (0,80–5,69) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,66 (0,60–4,57) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kuolleisuus
Tutkimuksen A3921133 välianalyysissa tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuuden, joka ilmeni tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, havaittiin lisääntyneen TNF:n estäjiin verrattuna. Ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi

kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,89 (0,59–1,29), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,57 (0,34–0,89) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,27 (0,12–0,51); riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,28 (1,55–6,95) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,11 (0,96–4,67) verrattuna TNF:n estäjiin. Kuolleisuus johtui pääasiassa sydän- ja verisuonitapahtumista, infektioista ja syövistä.

Sydän- ja verisuonikuolleisuuden, joka ilmeni tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,45 (0,24–0,75), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,24 (0,10–0,47) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,21 (0,08–0,43); ilmaantuvuusstiheyksien suhde (incident rate ratio, IRR) (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,12 (0,80–6,20) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,14 (0,36–3,70) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kuolemaan johtaneiden infektioiden, jotka ilmenivät tutkimusjakson aikana tai 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, ilmaantumistiheys 100 potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,22 (0,09–0,46), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,18 (0,07–0,39) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,06 (0,01–0,22); ilmaantuvuustiheyksien suhde (IRR) (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,70 (0,71–36,5) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,00 (0,54–30,4) verrattuna TNF:n estäjiin.

Vakavat infektiot
Välianalyysissa vakavien infektioiden, jotka eivät johtaneet kuolemaan, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,51 (2,93–4,16), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,35 (2,78–4,01) ja TNF:n estäjiä saaneilla 2,79 (2,28–3,39). Tutkimuksessa A3921133 vakavien (kuolemaan johtaneiden ja johtamattomien) infektioiden riski lisääntyi entisestään yli 65-vuotiailla potilailla nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Nivelpsoriaasi
Kalvopäällysteisten tofasitinibitablettien tehoa ja turvallisuutta aikuispotilaiden aktiivisen nivelpsoriaasin (≥ 3 turvonnutta ja ≥ 3 aristavaa niveltä) hoidossa on arvioitu 2 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa. Potilailla oli oltava aktiivinen läiskäpsoriaasi seulontakäynnillä. Kummassakin tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat ACR20-vasteen saavuttaneiden prosenttiosuus ja HAQ-DI-indeksin muutos lähtötilanteesta tutkimuskuukauden 3 kohdalla.

Tutkimuksessa PsA-I (OPAL BROADEN) arvioitiin 422:ta potilasta, joiden aiempi vaste csDMARD-lääkkeeseen (MTX 92,7 %:lla potilaista) oli riittämätön (tehon puutteen tai intoleranssin vuoksi); 32,7 %:lla tämän tutkimuksen potilaista aiempi vaste > 1 csDMARD-lääkkeeseen tai 1 csDMARD-lääkkeeseen ja synteettiseen DMARD -täsmälääkkeeseen (tsDMARD) oli riittämätön. OPAL BROADEN -tutkimuksessa aiempi TNF:n estäjähoito ei ollut sallittua. Kaikkien potilaiden hoitoon oli kuuluttava 1 samanaikainen csDMARD; 83,9 % potilaista sai samanaikaisesti MTX:ää, 9,5 % potilaista sai samanaikaisesti sulfasalatsiinia ja 5,7 % potilaista sai samanaikaisesti leflunomidia. Nivelpsoriaasin keston mediaani oli 3,8 vuotta. Lähtötilanteessa 79,9 %:lla potilaista oli entesiitti ja 56,2 %:lla daktyliitti. Tofasitinibihoitoon satunnaistetut potilaat saivat tofasitinibia joko 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 kuukauden ajan. Lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirrettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla sokkoutetusti ryhmiin, joista toinen sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja toinen tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tutkimuskuukauteen 12 asti. Adalimumabihoitoon (vaikuttavan vertailuvalmisteen ryhmä) satunnaistetut potilaat saivat 40 mg ihon alle joka toinen viikko 12 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa PsA-II (OPAL BEYOND) arvioitiin 394:ää potilasta, jotka olivat lopettaneet TNF:n estäjähoidon tehon puutteen tai intoleranssin vuoksi; 36,0 %:lla aiempi vaste > 1 biologiseen DMARD-lääkkeeseen oli ollut riittämätön. Kaikilla potilailla oli oltava 1 samanaikainen csDMARD; 71,6 % potilaista sai samanaikaisesti MTX:ää, 15,7 % potilaista sai samanaikaisesti sulfasalatsiinia ja

8,6 % potilaista sai samanaikaisesti leflunomidia. Nivelpsoriaasin keston mediaani oli 7,5 vuotta. Lähtötilanteessa 80,7 %:lla potilaista oli entesiitti ja 49,2 %:lla daktyliitti. Tofasitinibihoitoon satunnaistetut potilaat saivat joko 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 kuukauden ajan. Lumelääkeryhmään satunnaistetut potilaat siirrettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla sokkoutetusti tofasitinibiryhmiin, joista toinen sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja toinen tofasitinibia10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tutkimuskuukauteen 6 asti.

Merkit ja oireet
Lumelääkkeeseen verrattuna tofasitinibihoito paransi nivelpsoriaasin joitakin merkkejä ja oireita merkitsevästi ACR20-vastekriteereillä arvioituna tutkimuskuukauden 3 kohdalla. Taulukossa 15 on esitetty tulokset tärkeistä tehoa koskeneista päätetapahtumista.

Taulukko 15: Kliinisen vasteen saavuttaneiden nivelpsoriaasipotilaiden osuus (%) ja keskimääräinen muutos lähtötilanteesta tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND

	Perinteinen synteettinen DMARD Riittämätön hoitovaste[a] (ei aiempaa TNF:n estäjähoitoa)			**Riittämätön vaste TNF:n estäjähoitoon[b]**	
	OPAL BROADEN			**OPAL BEYOND[c]**	
Hoito-ryhmä	**Lume-lääke**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk**	**Adalimumabi 40 mg ihon alle joka toinen viikko**	**Lume-lääke**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk**
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Kuukausi 3	33 %	50 %[d,*]	52 %[*]	24 %	50 %[d,***]
Kuukausi 6	NA	59 %	64 %	NA	60 %
Kuukausi 12	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
Kuukausi 3	10 %	28 %[e,**]	33 %[***]	15 %	30 %[e,*]
Kuukausi 6	NA	38 %	42 %	NA	38 %
Kuukausi 12	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
Kuukausi 3	5 %	17 %[e,*]	19 %[*]	10 %	17 %
Kuukausi 6	NA	18 %	30 %	NA	21 %
Kuukausi 12	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI[f]					
Kuukausi 3	−0,4	−0,8	−1,1[*]	−0,5	−1,3[*]
Kuukausi 6	NA	−1,3	−1,3	NA	−1,5
Kuukausi 12	NA	−1,7	−1,6	-	-
ΔDSS[f]					
Kuukausi 3	−2,0	−3,5	−4,0	−1,9	−5,2[*]
Kuukausi 6	NA	−5,2	−5,4	NA	−6,0
Kuukausi 12	NA	−7,4	−6,1	-	-
PASI75[g]					
Kuukausi 3	15 %	43 %[d,***]	39 %[**]	14 %	21 %
Kuukausi 6	NA	46 %	55 %	NA	34 %
Kuukausi 12	NA	56 %	56 %	-	-

[*] Nominaalinen $p \leq 0,05$; [**] nominaalinen $p < 0,001$; [***] nominaalinen $p < 0,0001$ vaikuttavan hoidon suhteen verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuskuukauden 3 kohdalla.
Lyhenteet: BSA = BSA-arvo; ΔLEI = Leedsin entesiitti-indeksin (Leeds Enthesitis Index) muutos lähtötilanteesta; ΔDSS = daktyliitin vaikeusastetta kuvaavan pistemäärän (Dactylitis Severity Score) muutos lähtötilanteesta; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology -vasteen paraneminen ≥ 20 %, ≥ 50 %, ≥ 70 %; csDMARD = perinteinen synteettinen tautiprosessia hidastava reumalääke; N = satunnaistettujen ja hoidettujen potilaiden lukumäärä; NA = ei sovellettavissa, koska tietoja lumehoidosta on saatavilla vain tutkimuskuukauteen 3 asti, jolloin lumelääkettä saaneet siirrettiin saamaan joko tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa; TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä; PASI = psoriaasin pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaava indeksi (Psoriasis Area and Severity Index); PASI75 =

PASI-indeksin paraneminen ≥ 75 %.
[a] Riittämätön vaste vähintään 1 csDMARD-lääkkeeseen tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.
[b] Riittämätön vaste vähintään 1 TNF:n estäjään tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.
[c] OPAL BEYOND -tutkimuksen kesto oli 6 kuukautta.
[d] Saavutti globaalin tilastollisen merkitsevyyden p-arvolla ≤ 0,05 ennalta määritellyn alaspäin askeltavan testausproseduurin mukaisesti.
[e] Saavutti tilastollisen merkitsevyyden ACR-perheessä (ACR50 ja ACR70) p-arvolla ≤ 0,05 ennalta määritellyn alaspäin askeltavan (step down) testausproseduurin mukaisesti.
[f] Potilaille, joilla pistemäärä lähtötilanteessa > 0.
[g] Potilaille, joilla lähtötilanteessa BSA ≥ 3 % ja PASI > 0.

Lumelääkkeeseen verrattuna ACR20-vasteet olivat tutkimuskuukauden 3 kohdalla merkitsevästi suuremmat sekä niillä tofasitinibia 5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa TNF:n estäjähoitoa, että niillä, joiden vaste TNF:n estäjähoitoon oli riittämätön. Ikää, sukupuolta, rotua, lähtötilanteen tautiaktiivisuutta ja PsA:n alatyyppiä koskeneissa tutkimuksissa ei tunnistettu eroja tofasitinibivasteen suhteen. Niiden potilaiden lukumäärä, joilla oli mutiloiva artriitti tai aksiaalinen tautimuoto, oli liian pieni merkityksellistä arviointia varten. Lumelääkkeeseen verrattuna ACR20-vasteen saaneiden osuus havaittiin kummassakin tutkimuksessa tilastollisesti merkitseväksi jo viikolla 2 (ensimmäinen lähtötilanteen jälkeinen arviointi) ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

OPAL BROADEN -tutkimuksessa vähäisen tautiaktiivisuuden (minimal disease activity, MDA) vaste saavutettiin 26,2 %:lla ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 25,5 %:lla adalimumabiryhmässä ja 6,7 %:lla lumelääkeryhmässä (tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa -hoidon ero lumelääkkeeseen verrattuna: 19,5 % [95 %:n luottamusväli: 9,9; 29,1]) tutkimuskuukauden 3 kohdalla. OPAL BEYOND -tutkimuksessa vähäinen tautiaktiivisuus saavutettiin 22,9 %:lla potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ja 14,5 %:lla lumelääkettä saaneilla potilailla. Ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ei kuitenkaan saavutettu nominaalista tilastollista merkitsevyyttä (hoitoero lumelääkkeeseen verrattuna 8,4 % [95 %:n luottamusväli: −1,0; 17,8] tutkimuskuukauden 3 kohdalla).

Röntgenologisesti todennettu vaste
OPAL BROADEN -tutkimuksessa rakenteellisten nivelvaurioiden etenemistä arvioitiin röntgenologisesti tutkimuskuukauden 12 kohdalla van der Heijde -muokattujen Sharpin kokonaispisteiden (van der Heijde modified Total Sharp Score, mTSS) avulla ja niiden potilaiden osuutena, joilla tauti oli röntgenologisesti edennyt (mTSS-suurenema lähtötilanteesta yli 0,5). Tutkimuskuukauden 12 kohdalla tauti ei ollut röntgenologisesti edennyt 96 %:lla potilaista, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, eikä 98 %:lla potilaista, jotka saivat adalimumabia 40 mg ihon alle joka toinen viikko (mTSS-suurenema lähtötilanteesta alle tai yhtä suuri kuin 0,5).

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu
Fyysisen toimintakyvyn paranemista mitattiin HAQ-DI-indeksillä. Lumelääkkeeseen verrattuna fyysisen toimintakyvyn osoitettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla parantuneen lähtötilanteesta enemmän ($p \leq 0,05$) potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. taulukko 16).

Taulukko 16: HAQ-DI-indeksin muutos lähtötilanteesta PsA-tutkimuksissa OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND

	HAQ-DI-indeksin muutos (LS mean) lähtötilanteesta				
	Riittämätön vaste perinteisiin synteettisiin DMARD-lääkkeisiin[a] (ei aiempaa TNF:n estäjähoitoa)			Riittämätön vaste TNF:n estäjähoitoon[b]	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Hoitoryhmä	**Lume-lääke**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk**	**Adalimumabi 40 mg ihon alle kahden viikon välein**	**Lume-lääke**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk**
N	104	107	106	131	129
Kuukausi 3	−0,18	−0,35[c,*]	−0,38[*]	−0,14	−0,39[c,***]
Kuukausi 6	NA	−0,45	−0,43	NA	−0,44
Kuukausi 12	NA	−0,54	−0,45	NA	NA

[*] Nominaalinen p ≤ 0,05; [***] nominaalinen p < 0,0001 vaikuttavalla aineella annetun hoidon suhteen verrattuna lumelääkkeeseen tutkimuskuukauden 3 kohdalla.
Lyhenteet: DMARD = tautiprosessia hidastava reumalääke; HAQ-DI = toimintakykyindeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index); N = potilaiden kokonaismäärä tilastollisessa analyysissa; TNFi = tuumorinekroositekijän estäjä.

[a] Riittämätön vaste vähintään yhteen perinteiseen synteettiseen DMARD (csDMARD) -lääkkeeseen tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.

[b] Riittämätön vaste vähintään yhteen TNF:n estäjään (TNFi) tehon puutteen ja/tai intoleranssin vuoksi.

[c] Saavutti globaalin tilastollisen merkitsevyyden p-arvolla ≤ 0,05 ennalta määritellyn alaspäin askeltavan (step-down) testausprosessin mukaisesti.

HAQ-DI-indeksillä mitattuna hoitoon vastanneita (vaste määriteltiin indeksin pienenemisenä lähtötilanteesta ≥ 0,35) oli tutkimuskuukauden 3 kohdalla OPAL BROADEN -tutkimuksessa 53 % ja OPAL BEYOND -tutkimuksessa 50 % ryhmässä, joka sai tofasitinibia 5 mg kahdesti vuorokaudessa, vastaavasti 31 % ja 28 % lumelääkeryhmissä sekä 53 % ryhmässä, joka sai 40 mg adalimumabia ihon alle joka toinen viikko (vain OPAL BROADEN -tutkimuksessa).

Terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin SF-36v2-kyselyllä ja väsymystä arvioitiin FACIT-F-asteikolla. OPAL BROADEN- ja OPAL BEYOND -tutkimuksissa todettiin tutkimuskuukauden 3 kohdalla suurempaa paranemista lähtötilanteeseen nähden seuraavissa mittareissa potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: SF-36v2-kyselyn fyysistä toimintakykyä koskenut osa-alue, SF-36v2-kyselyn fyysisen osion pistemäärä ja FACIT-F-pistemäärä (nominaalinen p ≤ 0,05). SF-36v2-kyselyn ja FACIT-F-asteikon lähtötilanteesta parantuneet tulokset säilyivät tutkimuskuukauden 6 loppuun asti (OPAL BROADEN ja OPAL BEYOND) ja tutkimuskuukauden 12 loppuun asti (OPAL BROADEN).

OPAL BROADEN- ja OPAL BEYOND -tutkimuksissa osoitettiin, että niveltulehduksesta johtuva kipu lievittyi (mitattuna VAS-asteikolla 0–100) lähtötilanteesta enemmän viikolla 2 (ensimmäinen lähtötilanteen jälkeinen arviointi) tutkimuskuukauden 3 loppuun asti potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kuin lumelääkettä saaneilla (nominaalinen p ≤ 0,05).

Selkärankareuma

Tofasitinibin kliiniseen kehitysohjelmaan tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi sisältyi yksi lumekontrolloitu varmistava tutkimus (AS-I-tutkimus). AS-I-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 48 viikon pituinen kliininen tutkimus 269 aikuisella potilaalla, joiden vaste vähintään kahteen tulehduskipulääkkeeseen oli ollut riittämätön (riittämätön kliininen vaste tai intoleranssi). Potilaat satunnaistettiin ja he saivat sokkoutettuna joko 5 mg tofasitinibia tai lumelääkettä kaksi kertaa vuorokaudessa 16 viikon ajan, jonka jälkeen kaikki saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 32 viikon ajan. Potilailla oli aktiivinen tauti, jollaiseksi se määriteltiin sekä BASDAI-indeksin (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) että selkäkivun

pistemäärällä (BASDAI-indeksin kysymys 2) vähintään 4 huolimatta hoidosta tulehduskipulääkkeillä, kortikosteroideilla tai tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD).

Noin 7 % potilaista käytti samanaikaisesti metotreksaattia ja 21 % potilaista sulfasalatsiinia lähtötilanteesta viikkoon 16 saakka. Potilaat saivat käyttää lähtötilanteesta viikkoon 48 saakka pieniä vakioannoksia suun kautta otettavia kortikosteroideja (8,6 % käytti näitä) ja/tai tulehduskipulääkkeitä (81,8 % käytti näitä). Potilaista 22 %:lla oli riittämätön vaste yhteen tai kahteen TNF:n estäjään. Ensisijainen päätetapahtuma oli arvioida niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ASAS20-vasteen viikolla 16.

Kliininen vaste
Tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ASAS20- ja ASAS40-vasteet viikolla 16 olivat parantuneet enemmän kuin lumehoitoa saaneiden (taulukko 17). Tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden vasteet säilyivät viikosta 16 viikkoon 48.

Taulukko 17: AS-I-tutkimuksen ASAS20- ja ASAS40-vasteet viikolla 16

	Lumelääke (N = 136)	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk (N = 133)**	**Ero lumelääkkeeseen (95 % CI)**
ASAS20-vaste*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40-vaste*, %	13	41	28 (18, 38)**

* tyypin I virhe kontrolloitu.
** p < 0,0001.

Tofasitinibin teho osoitettiin potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet bDMARD-lääkkeitä, ja potilailla, joiden vaste TNF:n estäjiin oli riittämätön (IR) / jotka olivat aiemmin saaneet bDMARD-lääkkeitä (non-IR) (taulukko 18).

Taulukko 18: AS-I-tutkimuksen ASAS20- ja ASAS40-vasteet (%) viikolla 16 hoitohistorian mukaan

Aiempi hoitohistoria	**Tehon päätetapahtuma**					
	ASAS20			**ASAS40**		
	Lume-lääke N	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N**	**Ero lume-lääkkeeseen (95 % CI)**	**Lume-lääke N**	**Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk N**	**Ero lume-lääkkeeseen (95 % CI)**
Ei aiempaa hoitoa bDMARD-lääkkeillä	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR tai aiempi hoito bDMARD-lääkkeillä (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = asteikolla 0–10 mitattuna vähintään kolmella osa-alueella ≥ 20 %:n paraneminen ja ≥ 1 yksikön lisäys lähtötilanteesta eikä muilla osa-alueilla ≥ 20 %:n ja ≥ 1 yksikön huononemista; ASAS40 = asteikolla 0–10 mitattuna vähintään kolmella osa-alueella ≥ 40 %:n paraneminen ja ≥ 2 yksikön lisäys lähtötilanteesta eikä muilla osa-alueilla lainkaan huononemista; bDMARD = tautiprosessia hidastava biologinen reumalääke; CI = luottamusväli (confidence interval); non-IR = ei-riittämätöntä vastetta; TNFi-IR = riittämätön vaste tuumorinekroositekijän estäjiin.

5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa paransi yksittäisiä ASAS-vasteen osa-alueita ja muita taudin aktiivisuutta kuvaavia mittareita enemmän kuin lumelääke viikolla 16, kuten taulukossa 19 osoitetaan. Paraneminen säilyi 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla viikosta 16 viikkoon 48.

Taulukko 19: AS-I-tutkimuksen ASAS-osa-alueet ja muut taudin aktiivisuuden mittarit viikolla 16

	Lumelääke (N = 136)		Tofasitinibi 5 mg x 2/vrk (N = 133)		
	Lähtö-tilanne (keskiarvo)	Viikko 16 (pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtö-tilanteesta)	Lähtö-tilanne (keskiarvo)	Viikko 16 (pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtö-tilanteesta)	Ero lume-lääkkeeseen (95 % CI)
ASAS-osa-alueet					
– Potilaan kokonaisarvio taudin aktiivisuudesta (Global Assessment of Disease Activity) (0–10)[a,*]	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Kokonaiskipu selkärangassa (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)**
– Tulehdus (0-10)[c,*]	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI-pisteet[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)**

* tyypin I virhe kontrolloitu.
** p < 0,0001.
[a] Mitattu numeerisella arviointiasteikolla, jossa 0 = ei aktiivinen tai ei kipua, 10 = hyvin aktiivinen tai vaikea-asteisin kipu.
[b] BASFI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) mitattu numeerisella arviointiasteikolla, jossa 0 = helppo ja 10 = mahdoton.
[c] Tulehdus on BASDAI-itsearvioinnissa jäykkyyttä raportoineiden kahden potilaan keskiarvo.
[d] BASDAI-indeksin (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) kokonaispisteet.
[e] BASMI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).
[f] Herkkä C-reaktiivisen proteiinin määritys.
[g] Selkärankareuman aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavat pisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] with C-reactive protein [CRP]).

Muut terveyteen liittyvät hoitotulokset

Selkärankareumaan liittyvää elämänlaatua osoittavien (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) ASQoL-kokonaispisteiden (-4,0 vs -2,0) ja kroonisen sairauden hoitoon liittyvää toimintakykyä väsymyksen perusteella arvioivat (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) FACIT-F-kokonaispisteet (6,5 vs 3,1) olivat viikolla 16 parantuneet 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla lähtötilanteesta enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla (p < 0,001). SF-36v2-kyselyn (Short Form health survey version 2) fyysistä vointia koskevassa PCS-osiossa (Physical Component Summary) 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla paraneminen lähtötilanteeseen nähden oli viikolla 16 yhdenmukaisesti suurempaa kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tofasitinibin käytöstä lastenreuman (JIA) ja haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun 11 mg tofasitinibi-depottabletti otetaan suun kautta, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 4 tunnissa ja puoliintumisaika ~6 tunnissa. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 48 tunnissa, ja kumuloituminen kerran vuorokaudessa tapahtuvan annon yhteydessä on hyvin vähäistä. Kerran vuorokaudessa otettavan 11 mg tofasitinibi-depottabletin AUC- ja C_{max}-arvot ovat vakaassa tilassa vastaavat kuin kahdesti vuorokaudessa otettavilla kalvopäällysteisillä 5 mg tofasitinibitableteilla.

Imeytyminen ja jakautuminen

11 mg tofasitinibi-depottabletin anto runsasrasvaisen aterian yhteydessä ei muuttanut AUC-arvoa, mutta C_{max} suureni 27 %.

Laskimoon tapahtuneen annon jälkeen jakautumistilavuus on 87 l. Kiertävästä tofasitinibista plasman proteiineihin sitoutuneena on noin 40 %. Tofasitinibi sitoutuu pääasiassa albumiiniin, eikä se vaikuta sitoutuvan α1-happamaan glykoproteiiniin. Tofasitinibi jakautuu samassa määrin veren punasoluihin ja plasmaan.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Tofasitinibin puhdistumamekanismit ovat maksametabolia noin 70 % ja kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta noin 30 %. Tofasitinibin metabolia on pääasiassa CYP3A4-välitteinen, ja CYP2C19 osallistuu siihen vähäisessä määrin. Ihmisellä radiomerkityllä lääkeaineella tehdyssä tutkimuksessa yli 65 % verenkierrossa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta vastasi muuttumatonta vaikuttavaa ainetta ja loput 35 % vastasi kahdeksaa metaboliittia, joista kukin vastasi alle 8 %:aa kokonaisradioaktiivisuudesta. Kaikkia metaboliitteja on havaittu eri eläinlajeilla. Niiden vaikutuksen JAK1/3:n estoon oletetaan olevan alle kymmenkertainen tofasitinibiin verrattuna. Molekyylirakenteen samanaikaisesta muuntumisesta (stereo conversion) ihmisnäytteissä ei havaittu näyttöä. Tofasitinibin farmakologinen aktiivisuus liittyy kantamolekyyliin. *In vitro* tofasitinibi on MDR1:n substraatti, mutta se ei toimi substraattina rintasyövän resistenssiproteiinille (BCRP), OATP1B1/1B3:lle tai OCT1/2:lle.

Farmakokinetiikka potilailla

CYP-entsyymien aktiivisuus on nivelreumapotilailla vähentynyt kroonisen tulehduksen vuoksi. Tofasitinibin oraalinen puhdistuma ei vaihtele nivelreumapotilailla ajan mittaan viitaten siihen, että tofasitinibihoito ei normalisoi CYP-entsyymien aktiivisuutta.

Nivelreumapotilaiden populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että systeeminen altistus (AUC) tofasitinibille oli potilaiden painon ääripäissä (40 kg, 140 kg) samankaltainen (5 %:n tarkkuudella) kuin 70 kg:n painoisella potilaalla. Iäkkäiden 80-vuotiaiden potilaiden AUC-arvon arvioitiin olevan alle 5 % suurempi verrattuna nivelreumapotilaisiin, joiden iän keskiarvo on 55 vuotta. Naisten AUC-arvon arvioitiin olevan miehiin nähden 7 % pienempi. Käytettävissä olevat tiedot ovat myös osoittaneet, ettei tofasitinibin AUC-arvossa ole merkittäviä eroja valkoihoisten, mustaihoisten ja aasialaisten potilaiden välillä. Painon ja jakautumistilavuuden välillä havaittiin lähes lineaarinen suhde, jolloin suurimmat huippupitoisuudet (C_{max}) ja alimmat pienimmät pitoisuudet (C_{min}) esiintyivät kevyimmillä potilailla. Tämän eron ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellinen. Tofasitinibin AUC-arvon vaihtelun tutkimuspotilaiden välillä (vaihtelun % -kerroin) arvioidaan olevan noin 27 %.

Aktiivista nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaneiden potilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset olivat yhdenmukaiset nivelreumapotilailla saatujen tulosten kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien AUC oli 37 % (lievä vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), 43 % (kohtalainen vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja 123 % (vaikea vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2). Loppuvaiheen munuaistautia (ESRD) sairastavilla tutkittavilla dialyysihoidon merkitys tofasitinibin kokonaispuhdistuman kannalta oli suhteellisen vähäinen. Kun loppuvaiheen munuaistautia sairastaville tutkittaville annettiin 10 mg:n kerta-annos, muuna kuin dialyysipäivänä mitatun pitoisuuden keskimääräinen AUC-arvo oli noin 40 % (90 %:n luottamusvälit: 1,5–95 %) suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tofasitinibia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma (Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna) oli lähtötilanteessa alle 40 ml/min (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh A) sairastavien tutkittavien AUC oli 3 % ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B) sairastavien potilaiden AUC oli 65 % suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tofasitinibia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa tutkittavilla, joilla oli vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4) tai jotka olivat seulonnassa todettu HBV- tai HCV-positiivisiksi.

Yhteisvaikutukset

Tofasitinibi ei ole CYP-entsyymien (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) estäjä eikä induktori, eikä myöskään UGT:n estäjä (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7). Tofasitinibi ei ole MDR1:n, OATP1B1/1B3:n, OCT2:n, OAT1/3:n tai MRP:n estäjä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

Depottablettien ja kalvopäällysteisten tablettien farmakokinetiikan vertailu

Kerran vuorokaudessa otettavalla 11 mg tofasitinibi-depottabletilla on osoitettu olevan vastaava farmakokinetiikka (AUC ja C_{max}) kuin kahdesti vuorokaudessa otettavilla 5 mg kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia immuunisysteemiin ja hematopoieettiseen järjestelmään. Näiden katsottiin liittyvän tofasitinibin farmakologisiin ominaisuuksiin (JAK-kinaasin estoon). Kliinisesti merkityksellisillä annoksilla havaittiin immuunivasteen heikentymisestä aiheutuvia toissijaisia vaikutuksia, kuten bakteeri- ja virusinfektioita sekä lymfoomaa. Lymfooma havaittiin 3 aikuisella apinalla 8:sta, kun altistus oli kuusin- tai kolminkertainen tofasitinibin kliiniseen altistukseen verrattuna (sitoutumattoman aineen AUC ihmisellä annosten 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhteydessä). Lymfoomia ei havaittu yhdelläkään nuorella apinalla 14:stä, kun tofasitinibialtistus oli viisin- tai 2,5-kertainen annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen nähden. Lymfoomien osalta apinoille haitaton annos (No Observable Adverse Effect Level, NOAEL) oli suunnilleen 1- tai 0,5-kertainen verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Muita löydöksiä ihmisen altistusta suuremmilla annoksilla olivat vaikutukset maksaan ja maha-suolikanavaan.

Tofasitinibi ei ole mutageeninen eikä genotoksinen geenimutaatioita ja kromosomipoikkeavuuksia selvittäneiden *in vitro*- ja *in vivo* -koesarjojen tulosten perusteella.

Tofasitinibin karsinogeenisuutta tutkittiin kuusi kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rasH2-siirtogeenisillä hiirillä ja kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla.

Tofasitinibi ei ollut karsinogeeninen hiirillä 38- tai 19-kertaisella altistuksella verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Rotilla havaittiin hyvänlaatuisia kivesten interstitiaalisolujen (Leydigin solujen) kasvaimia: rotilla havaitut hyvänlaatuiset leydiginsolukasvaimet eivät liity ihmisen leydiginsolukasvainriskiin. Hibernoomia (ruskean rasvakudoksen syöpää) havaittiin naarasrotilla altistuksella, joka oli vähintään 83- tai 41-kertainen verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Hyvänlaatuisia kateenkorvakasvaimia havaittiin naarasrotilla 187- tai 94-kertaisella altistuksella verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen.

Tofasitinibin osoitettiin olevan teratogeeninen rotilla ja kaniineilla, ja sen on osoitettu vaikuttavan rotilla naaraiden hedelmällisyyteen (tiineyksien vähenemistä, keltarauhasten lukumäärän vähenemistä, implantaatiokohtien vähenemistä, elinkykyisten sikiöiden vähenemistä ja varhaisvaiheen resorptioiden lisääntymistä), synnytykseen sekä peri-/postnataaliseen kehitykseen. Tofasitinibi ei vaikuttanut uroksen hedelmällisyyteen, siittiöiden liikkuvuuteen eikä siittiöpitoisuuteen. Tofasitinibi erittyi imettävien rottien maitoon pitoisuuksina, jotka olivat noin kaksinkertaisia seerumissa 1–8 tuntia annoksen antamiseen jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin nähden. Nuorilla rotilla ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu tofasitinibiin liittyviä vaikutuksia urosten eikä naaraiden luiden kehitykseen, kun altistukset olivat samansuuruisia kuin ihmisille hyväksyttyjä annoksia käytettäessä.

Nuorilla eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu tofasitinibiin liittyviä löydöksiä, jotka viittaisivat siihen, että pediatriset potilaat olisivat herkempiä kuin aikuiset. Nuorilla rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei saatu näyttöä kehitystoksisuudesta, vaikutuksista seksuaaliseen kypsymiseen, eikä näyttöä lisääntymistoksisuudesta (parittelu ja hedelmällisyys) sukukypsyyden saavuttamisen jälkeen. Yhden kuukauden pituisessa nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ja 39 viikon pituisessa nuorilla apinoilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tofasitinibiin liittyviä vaikutuksia immuunivasteen ja hematologisiin parametreihin, jotka olivat yhdenmukaisia JAK1/3:n ja JAK2:n estymisen kanssa. Nämä vaikutukset olivat palautuvia ja yhdenmukaisia niiden vaikutusten kanssa, joita havaittiin aikuisilla eläimillä vastaavilla altistuksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

sorbitoli (E420)
hydroksietyyliselluloosa
kopovidoni
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

selluloosa-asetaatti
hydroksipropyyliselluloosa (E463)
hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E171)
triasetiini
punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

shellakka (E904)
ammoniumhydroksidi (E527)
propyleeniglykoli (E1520)
musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa on 2 silikageelikuivausainepussia ja lapsiturvallinen polypropeenisuljin ja joka sisältää 30 tai 90 depottablettia.

Alumiinifolio/PVC-taustainen alumiinifolioläpipainolevy, joka sisältää 7 depottablettia. Pakkaukset sisältävät 28 tai 91 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1178/010
EU/1/17/1178/011
EU/1/17/1178/012
EU/1/17/1178/013

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.9.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XELJANZ 1 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää tofasitinibisitraattia määrän, joka vastaa 1 mg tofasitinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 2,39 mg propyleeniglykolia.

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 0,9 mg natriumbentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tofasitinibi on tarkoitettu aktiivisen juveniilin idiopaattisen polyartriitin (JIA) (reumatekijäpositiivinen [RF+] tai reumatekijänegatiivinen [RF-]) ja laajeneva oligoartriitti), ja lasten psoriaasiartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aiemmalle tautiprosessia hidastavalle reumalääkehoidolle (DMARD).

Tofasitinibi voidaan antaa yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa tai monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaattihoito ei ole tarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata tofasitinibin käyttöaiheina olevien sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa.

Annostus

Tofasitinibia voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä MTX:n kanssa.

Kaksivuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden painonmukainen suositusannos:

Taulukko 1: Tofasitinibiannos kaksivuotiaille ja vanhemmille potilaille, joilla on idiopaattinen juveniili polyartriitti ja lasten psoriaasiartriitti

Paino (kg)	Annos
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml oraaliliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
20 - < 40	4 mg (4 ml oraaliliuosta) kaksi kertaa vuorokaudessa
≥ 40	5 mg (5 ml oraaliliuosta tai 5 mg kalvopäällysteinen tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa

Vähintään 40 kg painavat potilaat, joita hoidetaan tofasitinibioraaliliuoksella (5 ml) kaksi kertaa vuorokaudessa, voivat siirtyä saamaan kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja (5 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Alle 40 kg painavat potilaat eivät voi siirtyä tofasitinibia sisältävästä oraaliliuoshoidosta tablettihoitoon.

Annoksen muuttaminen

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos valmistetta käytetään yhdessä MTX:n kanssa.

Hoidon keskeyttäminen ja lopettaminen

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista on havaittavissa 18 viikon kuluessa tofasitinibihoidon aloittamisesta. Hoidon jatkamista on harkittava tarkasti, jos potilaalla ei havaita kliinistä paranemista tämän ajan kuluessa.

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, tofasitinibihoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Hoito voi olla tarpeen keskeyttää annosriippuvaisten laboratorioarvojen poikkeamien, kuten lymfopenian, neutropenian ja anemian, hoitamiseksi. Alla olevissa taulukoissa 2, 3 ja 4 on esitetty suositukset hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta laboratorioarvojen poikkeamien vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.4).

Hoidon aloittamista ei suositella pediatrisille potilaille, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) on alle 0,75 x 10^9/l.

Taulukko 2. Matala absoluuttinen lymfosyyttimäärä

Matala absoluuttinen lymfosyyttimäärä (B-Lymf) (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (solumäärä x 10^9/l)	**Suositus**
B-Lymf ≥ 0,75	Annos pidetään ennallaan.
B-Lymf 0,50–0,75	Jos lymfosyyttimäärä pysyy pitkään tällä välillä (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, kunnes **B-Lymf** on yli 0,75. Tofasitinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Kun **B-Lymf** on yli 0,75, jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
B-Lymf < 0,5	Jos laboratorioarvo varmistuu 7 päivän kuluessa tehdyssä uusintamäärityksessä, hoito on lopetettava.

Hoidon aloittamista ei suositella pediatrisille potilaille, joiden absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) on alle 1,2 x 10^9/l.

Taulukko 3. Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä

Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (B-Neut) (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (solumäärä x 10^9/l)	**Suositus**
B-Neut > 1,0	Annos pidetään ennallaan.
B-Neut 0,5–1,0	Jos neutrofiilimäärä pysyy pitkään tällä välillä (kaksi peräkkäistä arvoa tälle välille rutiinimäärityksessä), annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, kunnes B-Neut on yli 1,0. Tofasitinibi 5 mg -annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa käyttävien potilaiden hoito on keskeytettävä. Kun B-Neut on yli 1,0, jatketaan kliinisesti tarkoituksenmukaista hoitoa.
B-Neut < 0,5	Jos laboratorioarvo varmistuu 7 päivän kuluessa tehdyssä uusintamäärityksessä, hoito on lopetettava.

Hoidon aloittamista ei suositella pediatrisille potilaille, joiden hemoglobiiniarvo on alle 100 g/l.

Taulukko 4. Matala hemoglobiiniarvo

Matala hemoblogiiniarvo (ks. kohta 4.4)	
Laboratorioarvo (g/l)	**Suositus**
Laskenut ≤ 20 g/l lähtötasosta ja pitoisuus on ≥ 90 g/l	Annos pidetään ennallaan.
Laskenut > 20 g/l lähtötasosta tai pitoisuus on < 80 g/l (varmistettu uusintamäärityksellä)	Hoito on keskeytettävä, kunnes hemoglobiiniarvo on korjautunut normaaliksi.

Yhteisvaikutukset

Jos potilas käyttää voimakkaita sytokromin P450 (CYP) 3A4 estäjiä (esim. ketokonatsolia) tai jos potilas käyttää samanaikaisesti yhtä tai useampaa lääkevalmistetta, joista aiheutuu sekä CYP3A4:n toiminnan kohtalainen estyminen että CYP2C19:n toiminnan voimakas estyminen (esim. flukonatsoli) (ks. kohta 4.5), tofasitinibin kokonaisvuorokausiannos on pienennettävä seuraavasti: yksi 5 mg kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa tai painoon perustuva vastaava määrä kerran vuorokaudessa potilailla, jotka saavat 5 mg kalvopäällysteisiä tabletteja, tai painoon perustuvan vastaavan määrän, kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tofasitinibioraaliliuoksen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole varmistettu iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Taulukko 5. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

Maksan vajaatoiminnan aste	**Luokitus**	**Eri oraaliliuoksen annoksen muuttaminen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta**
Lievä	Child–Pugh A	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskivaikea	Child–Pugh B	Annos on pienennettävä 5 mg:aan tai painoon

		perustuvaan vastaavaan määrään kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden maksan toiminta on normaali, on 5 mg tai painoon perustuva vastaava määrä kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).
Vaikea	Child–Pugh C	Tofasitinibia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 6. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

Munuaisten vajaatoiminnan aste	**Kreatiniinipuhdistuma**	**Eri oraaliliuoksen annoksen muuttaminen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta**
Lievä	50–80 ml/min	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Keskivaikea	30–49 ml/min	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikea (mukaan lukien hemodialyysia saavat potilaat)	< 30 ml/min	Annos on pienennettävä 5 mg:aan tai painoon perustuvaan vastaavaan määrään kerran vuorokaudessa, kun annos potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 5 mg tai painoon perustuva vastaava määrä kaksi kertaa vuorokaudessa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella myös hemodialyysin jälkeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat (alle 2-vuotiaat lapset)
Tofasitinibin turvallisuutta ja tehoa alle kahden vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tofasitinibioraaliliuos annetaan käyttämällä mukana tulevaa pulloon kiinnitettyä sovitinta ja suun kautta annosteluun käytettävää ruiskua.

Tofasitinibi annetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tuberkuloosi, vakavat infektiot, kuten sepsis tai opportunisti-infektiot (ks. kohta4.4).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikainen käyttö muiden lääkehoitojen kanssa

Tofasitinibia ei ole tutkittu yhdessä biologisten lääkkeiden, kuten TNF:n estäjien, interleukiini-1R:n (IL-1R) estäjien, IL-6R:n estäjien, CD20-antigeenin monoklonaalisten vasta-aineiden, IL-17:n estäjien, IL-12/IL-23:n estäjien, anti-integriinien, selektiivisten kostimulaation modulaattorien ja voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden, kuten atsatiopriinin, 6-merkaptopuriinin, siklosporiinin ja takrolimuusin, kanssa. Näiden samanaikaista käyttöä pitää välttää johtuen voimistuneen immunosuppression ja lisääntyneen infektioriskin mahdollisuudesta.

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa esiintyi haittavaikutuksia enemmän käytettäessä tofasitinibia yhdistelmänä metotreksaatin kanssa kuin käytettäessä tofasitinibia monoterapiana.

Tofasitinibin samanaikaista käyttöä yhdessä fosfodiesteraasi 4:n estäjien kanssa ei ole tutkittu tofasitinibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Laskimotromboembolia

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on havaittu vakavia laskimotromboembolioita, mukaan lukien keuhkoembolioita (KE), joista osa johti potilaan kuolemaan, sekä syviä laskimotukoksia (SLT). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä satunnaistetussa turvallisuustutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä, tofasitinibilla havaittiin annosriippuvaisesti suurentunut laskimotromboembolian riski verrattuna TNF:n estäjiin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tutkimuksessa tehtiin eksploratiivinen post hoc -analyysi potilaista, joilla oli tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä. Laskimotromboembolioita havaittiin yleisimmin tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla, joilla 12 kuukauden hoidon jälkeen D-dimeeripitoisuus oli ≥ 2× ULN, kuin niillä, joiden D-dimeeripitoisuus oli < 2× ULN. TNF:n estäjähoitoa saaneilla potilailla tämä havainto ei ollut selkeä. Vähäinen laskimotromboemboliatapahtumien määrä ja rajoitettu D-dimeeritestien saatavuus (tutkittiin ainoastaan tutkimuksen alussa, 12 kuukauden kohdalla ja tutkimuksen lopussa) rajoittavat näiden tulosten tulkintaa. Potilailla, joilla ei ollut laskimotromboemboliaa tutkimuksen aikana, keskimääräiset D-dimeeritasot olivat merkittävästi alhaisempia 12 hoitokuukauden kohdalla verrattuna lähtötasoon kaikissa hoitohaaroissa. D-dimeeritasoja ≥ 2× ULN havaittiin kuitenkin 12 kuukauden kohdalla noin 30 %:lla potilaista, joilla ei ollut laskimotromboembolisia tapahtumia. Tämä osoittaa, ettei D-dimeeritesti ollut tässä tutkimuksessa kovin spesifinen.

Tofasitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annoksesta riippumatta, jos potilaalla on laskimotromboembolian tunnettuja riskitekijöitä.

Laskimotromboembolian riskitekijöitä ovat aiempi laskimotromboembolia, potilaalle tehtävä suuri leikkaus, immobilisaatio, sydäninfarkti (edeltävien 3 kuukauden aikana), sydämen vajaatoiminta, hormonaalisten yhdistelmäehkäisytablettien tai hormonikorvausvalmisteiden käyttö, periytyvä hyytymishäiriö, syöpä. Laskimotromboembolian muut riskitekijät, kuten ikä, ylipaino (painoindeksi [BMI] ≥ 30), diabetes, hypertensio, tupakointi, on myös otettava huomioon. Potilaat on tutkittava säännöllisesti uudelleen tofasitinibihoidon aikana laskimotromboembolian riskin muutosten arvioimiseksi.

Harkitse D-dimeeritasojen testaamista noin 12 hoitokuukauden jälkeen nivelreumapotilailla, joilla on tunnettuja laskimotromboembolian riskitekijöitä. Jos D-dimeeritestitulos on ≥ 2× ULN, varmistu ennen päätöstä hoidon jatkamisesta, että kliiniset hyödyt ylittävät tofasitinibihoidon jatkamisen riskit.

Potilas, jolla on laskimotromboembolian merkkejä ja oireita, on viipymättä tutkittava, ja tofasitinibihoito on lopetettava sen annostuksesta tai käyttöaiheesta riippumatta.

Verkkokalvon laskimotukos

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu verkkokalvon laskimotukoksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan viipymättä lääkäriin, jos heille ilmaantuu verkkokalvon laskimotukokseen viittaavia oireita.

Vakavat infektiot

Tofasitinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita bakteerien, mykobakteerien, invasiivisten sienten, virusten tai muiden opportunististen patogeenien

aiheuttamia infektioita. Aasian maantieteellisellä alueella on suurempi opportunisti-infektioiden riski (ks. kohta 4.8). Kortikosteroideja saavat nivelreumapotilaat saattavat olla alttiita infektioille.

Tofasitinibihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio, paikalliset infektiot mukaan lukien.

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista,

- jos potilaalla on toistuvia infektioita
- jos potilaalla on aiemmin ollut jokin vakava infektio tai opportunisti-infektio
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemisiä mykooseja
- jos potilaalla on perussairauksia, joiden vuoksi hän voi olla alttiimpi infektioille.

Potilasta pitää seurata tarkoin tofasitinibihoidon aikana ja sen jälkeen infektioiden merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, opportunisti-infektio tai sepsis. Jos potilaalle kehittyy tofasitinibihoidon aikana uusi infektio, hänelle on tehtävä viipymättä kattavat immuunipuutteisiin potilaisiin sovellettavat diagnostiset kokeet, hoito asianmukaisilla mikrobilääkkeillä on aloitettava ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Infektioiden ilmaantuvuus on diabetespotilailla yleensä tavanomaista suurempi, joten diabetespotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.8).

Infektioriski saattaa suurentua lymfopenian vaikeusasteen pahentuessa, joten potilaan yksilöllisen infektioriskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon lymfosyyttimäärä. Lymfopeniaan liittyvät hoidon lopettamista ja lymfopenian seurantaa koskevat kriteerit esitetään kohdassa 4.2.

Tuberkuloosi

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista,

- jos potilas on altistunut tuberkuloosille
- jos potilas on asunut tai matkustanut alueilla, joilla esiintyy endeemistä tuberkuloosia.

Potilas on tutkittava ja testattava piilevän ja aktiivisen infektion toteamiseksi ennen tofasitinibihoidon aloittamista sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti hoidon aikana.

Piilevää tuberkuloosia sairastavat potilaat (positiivinen testitulos) on hoidettava tavanomaisella mykobakteerilääkityksellä ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Tuberkuloosilääkitystä on myös harkittava ennen tofasitinibihoidon aloittamista, jos potilaan testitulos on negatiivinen, mutta potilaalla on aiemmin ollut piilevä tai aktiivinen tuberkuloosi eikä sen riittävästä hoidosta voida varmistua, tai jos potilaan testitulos on negatiivinen, mutta hänellä on tuberkuloosi-infektion riskitekijöitä. Tuberkuloosin hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen konsultointia suositellaan päätöksenteon tueksi, kun selvitetään tuberkuloosihoidon tarkoituksenmukaisuutta yksittäiselle potilaalle. Potilasta on seurattava tarkoin tuberkuloosin merkkien ja oireiden kehittymisen havaitsemiseksi. Tämä koskee myös potilaita, joilla piilevän tuberkuloosin testitulos ennen hoidon aloittamista oli negatiivinen.

Virusten uudelleenaktivoituminen

Tofasitinibia saaneilla potilailla on havaittu virusten uudelleenaktivoitumista ja herpes-virusten (esim. *Herpes zoster*) uudelleenaktivoitumista (ks. kohta 4.8).

Vyöruusun (*Herpes zoster*) riski vaikuttaa olevan muita suurempi tofasitinibihoitoa saaneilla

- japanilaisilla tai korealaisilla potilailla
- potilailla, joiden B-Lymf on alle 1,0 x 10^9/l (ks. kohta 4.2)
- potilailla, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD).

Tofasitinibin vaikutusta kroonisen virushepatiitin uudelleenaktivoitumiseen ei tiedetä. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, jotka osoittautuivat seulonnassa hepatiitti B- tai C-viruksen osalta positiivisiksi. Virushepatiitin seulonta pitää tehdä kliinisten ohjeistojen mukaisesti ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Vakavat kardiovaskulaariset haittatapahtumat (mukaan lukien sydäninfarkti)

Tofasitinibia käyttävillä potilailla on todettu vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia (MACE).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa sydäninfarktien ilmaantuvuus lisääntyi tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF:n estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavana.

Syöpä ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Tofasitinibi voi vaikuttaa elimistön syöpää torjuviin puolustusmekanismeihin.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa tofasitinibilla hoidetuilla potilailla syövän (erityisesti keuhkosyövän ja lymfoomien) ilmaantuvuus lisääntyi, ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta, TNF:n estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla on todettu keuhkosyöpää ja lymfoomia myös muissa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla on havaittu myös muita syöpiä, muun muassa rintasyöpää, melanoomaa, eturauhassyöpää ja haimasyöpää.

Tupakoivilla tai aiemmin tupakoineilla sekä potilailla, joilla on muita syöpään liittyviä riskitekijöitä (aktiivinen tai aiemmin sairastettu syöpä, muu kuin onnistuneesti hoidettu ei-melanoottinen ihosyöpä), tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Ei-melanoottinen ihosyöpä

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ei-melanoottista ihosyöpää (NMSC). Ei-melanoottisen ihosyövän riski saattaa olla tofasitinibia annostuksella 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saavilla potilailla suurempi kuin potilailla, jotka saavat 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla on tavanomaista suurempi ihosyöpäriski, säännöllistä ihon tutkimista suositellaan (ks. taulukko 7 kohdassa 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Varovaisuutta suositellaan myös kroonista keuhkosairautta sairastavien tai aiemmin sairastaneiden potilaiden hoidossa, koska he saattavat olla alttiimpia infektioille. Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu kliinisissä nivelreumatutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen interstitiaalista keuhkosairautta (joka on toisinaan johtanut potilaan kuolemaan), mutta Janus-kinaasi (JAK) inhibition merkitystä näissä tapahtumissa ei tiedetä. Aasialaisilla nivelreumapotilailla tiedetään olevan tavanomaista suurempi interstitiaalisen keuhkosairauden riski, joten tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Maha-suolikanavan perforaatio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioita, mutta Janus-kinaasin (JAK) eston merkitystä näiden tapausten ilmaantumiseen ei kuitenkaan tiedetä. Tofasitinibia on käytettävä varoen, jos potilaalla voi olla suurentunut maha-suolikanavan perforaatioiden riski (esim. divertikuliittia aiemmin sairastaneet potilaat, kortikosteroideja ja/tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti käyttävät potilaat). Jos potilaalle ilmaantuu uusia vatsaoireita ja -löydöksiä, potilas on tutkittava viipymättä, jotta maha-suolikanavan perforaatio voidaan todeta varhaisvaiheessa.

Luunmurtumat

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu luunmurtumia.

Tofasitinibin käytössä potilaille, joilla on tunnettuja luunmurtumien riskitekijöitä, kuten iäkkäille potilaille, naispotilaille sekä kortikosteroideja käyttäville potilaille, on noudatettava varovaisuutta käyttöaiheesta ja annostuksesta riippumatta.

Maksaentsyymit

Joillakin potilailla havaittiin tofasitinibihoidon yhteydessä tavanomaista yleisemmin maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8 maksaentsyymikokeet). Tofasitinibihoidon aloittamista on harkittava tarkkaan, jos potilaan alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) on kohonnut, sekä erityisesti silloin, kun tofasitinibihoito on aloitettu yhdessä potentiaalisten maksatoksisten lääkevalmisteiden, kuten MTX:n, kanssa. Hoidon aloittamisen jälkeen suositellaan seuraamaan maksa-arvoja säännöllisesti sekä tutkimaan kohonneiden maksaentsyymipitoisuuksien mahdollinen syy, jotta mahdollinen lääkkeestä aiheutuva maksavaurio tunnistetaan. Jos lääkkeen epäillään aiheuttaneen maksavaurion, tofasitinibin anto on keskeytettävä, kunnes tämä diagnoosi on suljettu pois.

Yliherkkyys

Myyntiin tulon jälkeen on ilmoitettu yliherkkyystapauksista, jotka liittyvät tofasitinibin antoon. Allergisia reaktioita kuten angioedeema ja urtikaria; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, tofasitinibihoito on heti keskeytettävä.

Laboratoriokokeiden tulokset

Lymfosyytit
Tofasitinibihoitoon liittyi suurentunut lymfopenian ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeeseen. Lymfosyyttimäärään alle 0,75 x 10^9/l liittyi suurentunut vakavien infektioiden ilmaantuvuus. Tofasitinibihoidon aloittamista tai jatkamista ei suositella, jos potilaan lymfosyyttimäärä on varmistetusti alle 0,75 x 10^9/l. Lymfosyyttimäärä on määritettävä lähtötilanteessa, ja sen jälkeen sitä on seurattava kolmen kuukauden välein. Lymfosyyttimäärän perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Neutrofiilit
Tofasitinibihoitoon liittyi suurentunut neutropenian (neutrofiilejä alle 2,0 x 10^9/l) ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeeseen. Tofasitinibihoidon aloittamista ei suositella aikuisille, jos potilaan B-Neut on alle 1,0 x 10^9/l, ja pediatrisille potilaille, jos B-Neut on alle 1,2 x 10^9/l. B-Neut on määritettävä lähtötilanteessa ja uudelleen 4−8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä tämän jälkeen 3 kuukauden välein. Neutrofiilien absoluuttisen määrän perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Hemoglobiini
Tofasitinibihoidon on todettu laskevan hemoglobiiniarvoja. Tofasitinibihoidon aloittamista ei suositella aikuisille, jos potilaan hemoglobiiniarvon on alle 90 g/l, ja pediatrisille potilaille, jos

hemoglobiiniarvo on alle 100 g/l. Hemoglobiiniarvo on määritettävä lähtötilanteessa ja uudelleen 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä tämän jälkeen 3 kuukauden välein. Hemoglobiiniarvon perusteella suositellut muutokset hoitoon, ks. kohta 4.2.

Lipidien seuranta
Tofasitinibihoitoon liittyi lipidien, kuten kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesterolipitoisuuden, suurenemista. Suurimmat poikkeamat havaittiin yleensä 6 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Lipidit on määritettävä 8 viikon kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta. Potilaan hyperlipidemia on hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti. Tofasitinibiin liittyvä kohonnut kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuus voidaan saada pienennettyä hoitoa edeltävälle tasolle statiinihoidolla.

Hypoglykemia diabetekseen hoitoa saavilla potilailla

Diabeteslääkkeitä käyttävillä potilailla on raportoitu tofasitinibin käytön aloittamisen jälkeen hypoglykemiaa. Jos hypoglykemia ilmenee, diabeteslääkkeen annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Rokotukset

Kaikkien potilaiden, erityisesti idiopaattista juveniilia polyartriittia ja lasten psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden, rokotukset suositellaan päivittämään ajan tasalle voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen tofasitinibihoidon aloittamista. Elävien rokotteiden antamista tofasitinibihoidon aikana ei suositella. Päätettäessä elävien rokotteiden antamisesta ennen tofasitinibihoidon aloittamista on otettava huomioon kyseisen potilaan olemassa oleva immunosuppressio.

Profylaktisen *zoster*-rokotteen antoa on harkittava rokotussuositusten mukaisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka ovat pitkään sairastaneet nivelreumaa, ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD). Jos annetaan elävää *zoster*-rokotetta, sitä voidaan antaa vain potilaille, joiden tiedetään sairastaneen vesirokon tai joiden tiedetään olevan vesirokkovirukselle (*varicella zoster* virus, VZV) seropositiivisia. Jos vesirokon sairastaminen ei ole varmuudella todennettavissa, suositellaan VZV-vasta-aineiden testaamista.

Rokotus elävillä rokotteilla on annettava vähintään 2 viikkoa, mutta mieluiten 4 viikkoa, ennen kuin hoito tofasitinibilla aloitetaan tai voimassaolevien immuniteettia muuntavia lääkevalmisteita koskevien rokotusohjeiden mukaisesti. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista tofasitinibia saavilla potilailla ei ole saatavilla.

Lääkevalmisteen sisältämät apuaineet

Propyleeniglykoli
Tämä lääkevalmiste sisältää 2,39 mg propyleeniglykolia per ml.

Esimerkkejä altistumisesta propyleeniglykolille päivittäisten annosten perusteella (ks. kohta 4.2) ovat seuraavat:
- 3,2 mg annos kaksi kertaa vuorokaudessa XELJANZ 1 mg/ml oraaliliuosta annettuna lapselle, joka painaa 10 kg – < 20 kg, saisi aikaan propyleeniglykolialtistuksen 1,53 mg/kg/vrk.
- 4 mg annos kaksi kertaa vuorokaudessa XELJANZ 1 mg/ml oraaliliuosta annettuna lapselle, joka painaa 20 kg – < 40 kg, saisi aikaan propyleeniglykolialtistuksen 0,96 mg/kg/vrk.
- 5 mg annos kaksi kertaa vuorokaudessa XELJANZ 1 mg/ml oraaliliuosta annettuna lapselle, joka painaa ≥ 40 kg, saisi aikaan propyleeniglykolialtistuksen 0,60 mg/kg/vrk.

Natriumbentsoaatti
Tämä valmiste sisältää 0,9 mg natriumbentsoaattia per ml.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

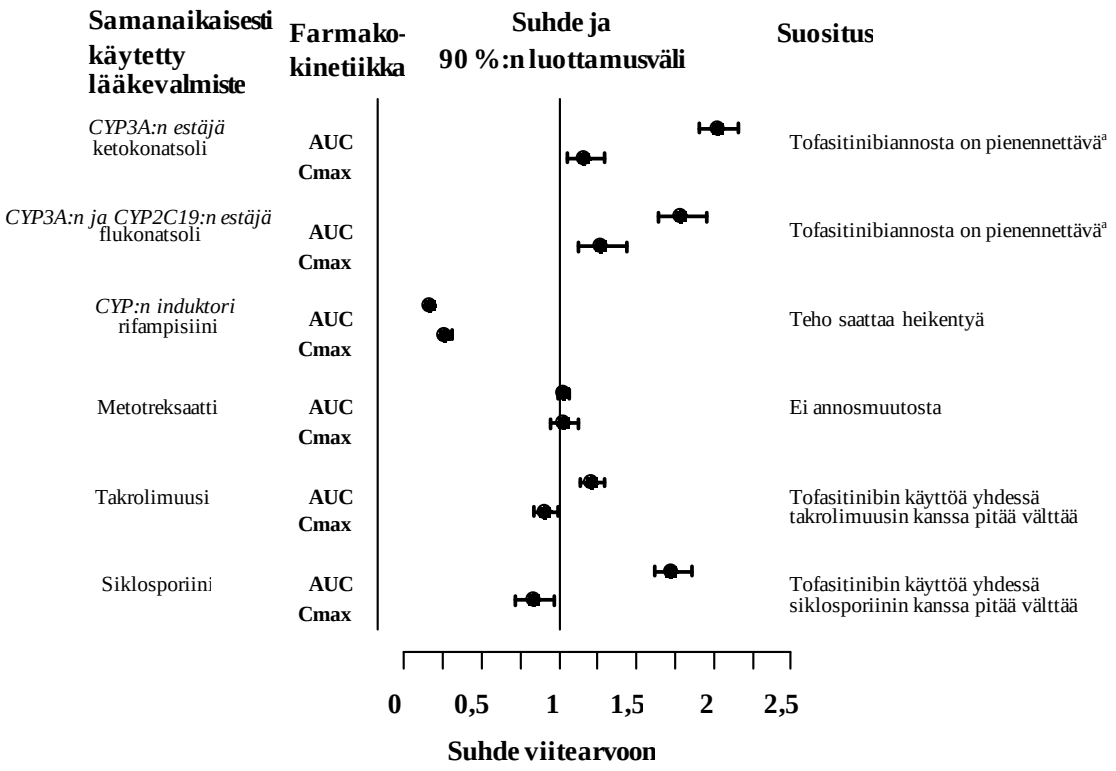
Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus tofasitinibin farmakokinetiikkaan

Tofasitinibi metaboloituu CYP3A4-entsyymin välityksellä, joten yhteisvaikutukset CYP3A4-entsyymiä estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden kanssa ovat todennäköisiä. Tofasitinibialtistus suurenee, kun sitä käytetään yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa tai kun yhden tai useamman lääkevalmisteen samanaikainen käyttö aiheuttaa CYP3A4:n kohtalaisen estymisen ja CYP2C19:n voimakkaan estymisen (esim. flukonatsoli) (ks. kohta 4.2).

Tofasitinibialtistus vähenee, jos samaan aikaan annetaan voimakkaita CYP:n induktoreja (esim. rifampisiinia). Pelkät CYP2C19:n estäjät tai P-glykoproteiinin estäjät eivät todennäköisesti muuta tofasitinibin farmakokinetiikkaa merkittävästi.

Ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä), flukonatsolin (kohtalainen CYP3A4:n ja voimakas CYP2C19:n estäjä), takrolimuusin (heikko CYP3A4:n estäjä) ja siklosporiinin (kohtalainen CYP3A4:n estäjä) samanaikainen käyttö suurensi tofasitinibin AUC-arvoa. Rifampisiini (voimakas CYP:n induktori) puolestaan pienensi tofasitinibin AUC-arvoa. Tofasitinibin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP:n induktorien (esim. rifampisiinin) kanssa saattaa johtaa kliinisen vasteen häviämiseen tai heikkenemiseen (ks. kuva 1). Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien ja tofasitinibin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ketokonatsolin ja flukonatsolin samanaikainen käyttö suurensi tofasitinibin C_{max}-arvoa, kun taas takrolimuusi, siklosporiini ja rifampisiini pienensivät tofasitinibin C_{max}-arvoa. Metotreksaattiannosten 15–25 mg samanaikainen käyttö kerran viikossa ei vaikuttanut nivelreumapotilailla tofasitinibin farmakokinetiikkaan (ks. kuva 1).

Kuva 1. Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tofasitinibin farmakokinetiikkaan



Huom.: Vertailuryhmä sai pelkästään tofasitinibia.
[a] Tofasitinibiannos on pienennettävä annokseen 5 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa tai painoon perustuva

vastaava määrä oraaliliuosta potilailla, jotka saivat 5 mg tai painoon perustuvan vastaavan määrän kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Tofasitinibin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Tofasitinibin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut terveillä vapaaehtoisilla naisilla ehkäisytablettien, levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin, farmakokinetiikkaan.

Tofasitinibin samanaikainen käyttö metotreksaattiannosten 15–25 mg kerran viikossa kanssa pienensi nivelreumapotilailla metotreksaatin AUC-arvoa 10 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 13 %. Metotreksaattialtistus ei pienene siinä määrin, että se edellyttäisi muutoksia metotreksaatin yksilölliseen annostukseen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tofasitinibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Tofasitinibin on osoitettu olevan teratogeeninen rotilla ja kaniineilla, ja sen on osoitettu vaikuttavan synnytykseen sekä peri-/postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä tofasitinibin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää tofasitinibihoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa viimeisen annoksen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tofasitinibi ihmisen rintamaitoon. Tätä riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. Tofasitinibi erittyi imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä tofasitinibin käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Muodollisia tutkimuksia mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Tofasitinibi heikensi naarasrottien, mutta ei urosrottien, hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tofasitinibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nivelreuma
Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vakavat infektiot (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaisturvallisuutta koskeneessa koko altistetussa potilasjoukossa tofasitinibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja vakavia infektioita ovat olleet keuhkokuume (1,7 %), vyöruusu (*Herpes zoster*) (0,6 %), virtsatieinfektiot (0,4 %), selluliitti (0,4 %), divertikuliitti (0,3 %) ja umpilisäketulehdus (0,2 %). Tofasitinibihoidon yhteydessä raportoituja opportunisti-infektioita ovat olleet tuberkuloosi ja muut

mykobakteeri-infektiot, *Cryptococcus*-infektiot, histoplasmoosi, ruokatorven kandidiaasi, usean dermatomin alueella esiintyvä vyöruusu (*Herpes zoster*), sytomegalovirusinfektio, BK-virusinfektio ja listerioosi. Joidenkin potilaiden tautimuoto on ollut pikemminkin disseminoitunut kuin paikallinen. Muita vakavia infektioita, joita ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa myös esiintyä (esim. koksidioidomykoosia).

Kaksoissokkoutettujen lume- tai metotreksaattikontrolloitujen kliinisten tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (3,9 %), ylähengitysteiden infektiot (3,8 %), ylähengitysteiden virusinfektio (3,3 %), ripuli (2,9 %), pahoinvointi (2,7 %) ja hypertensio (2,2 %).

Kaksoissokkoutettujen lume- tai metotreksaattikontrolloitujen tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana hoidon haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 3,8 % tofasitinibihoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita infektioita kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana olivat vyöruusu (*Herpes zoster*) (0,19 %) ja keuhkokuume (0,15 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilaille ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, ja ne on esitetty elinjärjestelmäluokittain (System Organ Class = SOC) ja esiintyvyyden mukaan, ja ne on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7. Haittavaikutukset

Elin-järjestelmä-luokka	**Yleiset ≥ 1/100, < 1/10**	**Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Hyvin harvinaiset < 1/10 000**	**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)**
Infektiot	Keuhkokuume Influenssa Vyöruusu (*Herpes zoster*) Virtsatieinfektio Sinuiitti Keuhkoputki-tulehdus Nasofaryngiitti Nielutulehdus	Tuberkuloosi Divertikuliitti Pyelonefriitti Selluliitti Yskänrokko (*Herpes simplex*) Virusperäinen gastroenteriitti Virusinfektio	Sepsis Urosepsis Disseminoitunut tuberkuloosi Bakteremia *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume Pneumokokki-keuhkokuume Bakteerikeuhko-kuume Sytomegalovirus-infektio Bakteeriperäinen artriitti	Keskushermoston tuberkuloosi Kryptokokki-meningiitti Nekrotisoiva faskiitti Enkefaliitti Stafylokokki-bakteremia *Mycobacterium avium* -kompleksi-infektio Atyyppinen mykobakteeri-infektio	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Keuhkosyöpä Ei-melanoottiset ihosyövät	Lymfooma		
Veri ja imukudos	Lymfopenia Anemia	Leukopenia Neutropenia			
Immuuni-järjestelmä					Yliherkkyys* Angioedeema* Urtikaria*

Elin-järjestelmä-luokka	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Dyslipidemia Hyperlipidemia Elimistön kuivuminen			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus			
Hermosto	Päänsärky	Parestesiat			
Sydän		Sydäninfarkti			
Verisuonisto	Hypertensio	Laskimo-tromboembolia**			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hengenahdistus Nenän sivuonteloiden tukkoisuus			
Ruoansula-tuselimistö	Vatsakipu Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Gastriitti Dyspepsia				
Maksa ja sappi		Rasvamaksa Suurentunut maksaentsyymi-pitoisuus Suurentunut transaminaasi-pitoisuus Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus	Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa		
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Eryteema Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Nivelten turpoaminen Jännetulehdus	Tuki- ja liikuntaelimistön kipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Raajojen turvotus	Kuume Uupumus			
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Suurentunut veren kolesterolipitoisuus Suurentunut LDL-pitoisuus Painon nousu			
Vammat ja myrkytykset		Nivelsiteen nyrjähdys Lihasvenähdys			

* Spontaanista haittavaikutusraportoinnista saatu tieto
** Laskimotromboembolia sisältää keuhkoembolian, syvän laskimotukoksen ja verkkokalvon laskimotukoksen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laskimotromboembolia

Nivelreuma
Laajassa, satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuden seurantatutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibihoitoa

saaneilla potilailla laskimotromboembolian ilmaantuvuus oli suurempi ja annosriippuvainen. Valtaosa näistä tapahtumista oli vakavia, ja osa johti potilaan kuolemaan. Turvallisuutta koskevassa välianalyysissä keuhkoembolioitten ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32–0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12–0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02–0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96 (1,75–20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81–11,06) (ks. kohta 5.1) verrattuna TNF:n estäjiin.

Edellä mainitun tutkimuksen välianalyysissä tehtiin alaryhmäanalyysi niistä potilaista, joilla oli laskimotromboembolian riskitekijöitä, ja keuhkoembolian riski oli näillä potilailla vielä suurempi. Riskitiheyksien suhde keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 9,14 (2,11–39,56) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,92 (0,83–18,48) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kaikki infektiot

Nivelreuma
Kontrolloiduissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 0–3 kuukauden aikana infektioiden esiintyvyys oli tofasitinibimonoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 616 potilasta) saaneilla potilailla 16,2 % (100 potilasta) ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 642 potilasta) saaneilla potilailla 17,9 % (115 potilasta) verrattuna 18,9 %:iin (23 potilasta) lumeryhmässä (yhteensä 122 potilasta). Kontrolloiduissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), 0–3 kuukauden aikana infektioiden esiintyvyys oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja DMARD-hoitoa saaneilla potilailla (yhteensä 973 potilasta) 21,3 % (207 potilasta), ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja DMARD-hoitoa saaneilla potilailla (yhteensä 969 potilasta) 21,8 % (211 potilasta) verrattuna 18,4 %:iin (103 potilasta) lumevalmisteen ja DMARD-hoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä (yhteensä 559 potilasta).

Yleisimmin raportoituja infektioita olivat ylähengitysteiden infektiot (3,7 %) ja nasofaryngiitti (3,2 %).

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla kaikilla altistetuilla potilailla (yhteensä 4 867 potilasta) infektioiden kokonaisilmaantumistiheys tofasitinibihoidon yhteydessä oli 46,1 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 43,8 potilasta, joilla oli tapahtumia, ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 47,2). Monoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla ilmaantumistiheys oli 48,9 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 41,9 (yhteensä 1 750 potilasta). Yhdistelmähoitona DMARD-lääkkeitä saaneet potilaat: 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden potilaiden ilmaantumistiheys oli 41,0 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 50,3 (yhteensä 3 117 potilasta).

Vakavat infektiot

Nivelreuma
6 kuukautta ja 24 kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibimonoterapiaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä vakavien infektioiden määrä oli 1,7 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Tofasitinibimonoterapiaa 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä määrä oli 1,6 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, vastaavasti lumeryhmässä 0 ja metotreksaattiryhmässä 1,9.

6, 12 tai 24 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla vakavien infektioiden määrä oli 3,6 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden, tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla vastaavasti 3,4 ja lumelääkettä yhdistelmänä DMARD-hoidon kanssa saaneilla potilailla 1,7.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla kaikilla altistetuilla potilailla vakavien infektioiden kokonaisilmaantumistiheys oli tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,4 potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden ja tofasitinibia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla vastaavasti 3,0. Yleisimpiä vakavia infektioita olivat mm. keuhkokuume, vyöruusu (*Herpes zoster*), virtsatieinfektio, selluliitti, gastroenteriitti ja divertikuliitti. Opportunisti-infektioita on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Virusten uudelleenaktivoituminen

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla, jotka ovat japanilaisia tai korealaisia, tai joilla on ollut nivelreuma pitkään ja jotka olivat aiemmin saaneet kahta tai useampaa tautiprosessia hidastavaa biologista reumalääkettä (bDMARD), tai potilailla, joiden absoluuttinen lymfosyyttien määrä (B-Lymf) on alle 1,0 x 10^9/l, tai joiden tofasitinibiannos on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, saattaa olla suurentunut vyöruusun (*Herpes zoster*) riski (ks. kohta 4.4).

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin vyöruusuun (*Herpes zoster*) liittyvien tapahtumien lisääntyminen tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla TNF:n estäjiä saaneisiin verrattuna. Vyöruusun (*Herpes zoster*) ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,75 (3,22, 4,34) potilasta, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,94 (3,38, 4,57) potilasta ja TNF:n estäjiä saaneilla 1,18 (0,90, 1,52) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden.

Laboratoriokokeet

Lymfosyytit
Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa varmistettua B-Lymf:n laskua alle 0,5 x 10^9/l todettiin 0,3 %:lla potilaista ja B-Lymf 0,50–0,75 x 10^9/l todettiin 1,9 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat).

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla varmistettua B-Lymf:n laskua alle 0,5 x 10^9/l todettiin yhteensä 1,3 %:lla potilaista ja B-Lymf 0,50–0,75 x 10^9/l todettiin 8,4 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat).

Varmistettuun B-Lymf:n laskuun alle 0,75 x 10^9/l liittyi suurentunut vakavien infektioiden ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

Neutrofiilit
Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa varmistettua B-Neut-arvon laskua alle 1,0 x 10^9/l esiintyi 0,08 %:lla potilaista yhdistetyssä ryhmässä (annoksia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneet potilaat). Varmistettua B-Neut-arvon laskua alle 0,5 x 10^9/l ei havaittu missään hoitoryhmässä. Neutropenian ja vakavien infektioiden ilmaantuvuuden välillä ei esiintynyt selkeää yhteyttä.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla varmistetun B-Neut-arvon laskun ilmaantumistapa ja ilmaantuvuus olivat yhdenmukaiset kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa (ks. kohta 4.4).

Maksaentsyymikokeet
Varmistettua maksaentsyymien nousua yli 3-kertaiseksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin nivelreumapotilailla melko harvoin. Jos näiden potilaiden maksaentsyymit olivat koholla, hoitoon tehtävät muutokset (esim. samanaikaisesti käytetyn tautiprosessia hidastavan reumalääkkeen

(DMARD) annoksen pienentäminen, tofasitinibihoidon keskeyttäminen tai tofasitinibiannoksen pienentäminen) pienensivät maksaentsyymipitoisuutta tai normalisoivat pitoisuuden.

Nivelreumaa koskeneen vaiheen 3 monoterapiatutkimuksen kontrolloidussa osiossa (0–3 kuukautta) (tutkimus I, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 1,65 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,41 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Tässä tutkimuksessa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 1,65 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,41 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneessa vaiheen 3 monoterapiatutkimuksessa (0–24 kuukautta) (tutkimus VI, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 7,1 %:lla metotreksaattia saaneista, 3,0 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 3,0 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Tässä tutkimuksessa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 3,3 %:lla metotreksaattia saaneista, 1,6 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 1,5 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneiden vaiheen 3 tutkimusten, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), kontrolloidussa osiossa (0–3 kuukautta) (tutkimukset II–V, ks. kohta 5.1) ALAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 0,9 %:lla lumelääkettä saaneista, 1,24 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 1,14 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. Näissä tutkimuksissa ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitevälin ylärajaan nähden havaittiin 0,72 %:lla lumelääkettä saaneista, 0,5 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,31 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista.

Nivelreumaa koskeneissa pitkäkestoisissa monoterapiajatkotutkimuksissa ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 1,1 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja vastaavasti 1,4 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin alle 1 %:lla molemmissa sekä 5 mg että 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa potilasryhmissä.

Nivelreumaa koskeneissa pitkäkestoisissa jatkotutkimuksissa, joissa peruslääkityksenä oli tautiprosessia hidastava reumalääkehoito (DMARD), ALAT-arvojen havaittiin suurentuneen yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden 1,8 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja vastaavasti 1,6 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista. ASAT-arvojen nousua yli 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin alle 1 %:lla molemmissa sekä 5 mg että 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneissa potilasryhmissä.

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä ALAT-arvojen kohoamista vähintään 3-kertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 6,01 %:lla 5 mg tofasitibinia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista, 6,54 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 3,77 %:lla TNF:n estäjiä saaneista potilaista. ASAT-arvojen kohoamista vähintään 3-kertaisiksi viitearvojen ylärajaan nähden havaittiin 3,21 %:lla 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista, 4,57 %:lla 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 2,38 %:lla TNF:n estäjiä saaneista potilaista.

Lipidit
Lipidiarvojen (kokonais-, LDL- ja HDL-kolesteroli, triglyseridit) kohoamista tutkittiin nivelreumapotilailla tehdyissä kontrolloiduissa kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa ensimmäisen kerran 1 kuukauden kuluttua tofasitinibihoidon aloittamisesta. Arvojen suurenemista havaittiin kyseisenä ajankohtana, ja ne pysyivät sen jälkeen vakaina.

Kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa lipidien muutoksia esiintyi lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen saakka (6–24 kuukautta) seuraavasti:

- LDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 15 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 20 % ja 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 16 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 19 %.
- HDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 17 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 18 % ja 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 19 % ja 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä 20 %.

Lipidipitoisuudet palasivat tofasitinibihoidon lopettamisen jälkeen hoitoa edeltäneelle tasolle.

Sekä keskimääräisen LDL-kolesterolipitoisuuden suhde HDL-kolesterolipitoisuuteen (LDL/HDL) että apolipoproteiini B:n suhde ApoA1:een (ApoB/ApoA1) pysyivät tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla pääasiassa ennallaan.

Kontrolloidussa kliinisessä nivelreumatutkimuksessa kohonnut LDL-kolesterolipitoisuus ja ApoB vastasivat statiinihoitoon ja pienenivät hoitoa edeltäneelle tasolle.

Pitkäaikaisen turvallisuuden selvittämisessä mukana olleilla nivelreumapotilailla kohonneet lipidiparametrit olivat yhdenmukaisia kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Seuraavassa esitetään yhteenveto lähtötilanteen lipidiparametrien muutoksista lähtötilanteesta 24 kuukauteen saakka:

- LDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,80 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 17,04 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 5,50 %. 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 12,71 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 18,14 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 3,64 %,
- HDL-kolesterolipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 12 kuukauden hoidon jälkeen 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 11,71 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,63 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 2,82 %. 24 kuukauden hoidon jälkeen pitoisuus oli suurentunut 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 11,58 %, 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla 13,54 % ja TNF:n estäjiä saaneilla potilailla 1,42 %.

Sydäninfarkti

Nivelreuma
Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Sydäninfarktin (kuolemaan johtamaton) ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,37 (0,22; 0,57), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,33 (0,19; 0,53) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,16 (0,07; 0,31) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Tutkimuksessa raportoitiin muutamista kuolemaan johtaneista sydäninfarkteista, ja niiden

ilmaantumistiheys oli tofasitinibilla hoidetuilla potilailla samankaltainen kuin TNF:n estäjillä hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tutkimuksessa edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seurantaa kolmen vuoden ajan.

Syövät ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta

Nivelreuma
Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Keuhkosyövän ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,23 (0,12; 0,40), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,32 (0,18; 0,51) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,13 (0,05; 0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tutkimuksessa edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seurantaa kolmen vuoden ajan.

Lymfoomien ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,07 (0,02; 0,18), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,11 (0,04; 0,24) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,02 (0,00; 0,10) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen juveniili polyartriitti ja lasten psoriaasiartriitti
Lastenreumaa sairastavilla potilailla kliinisessä kehitysohjelmassa todetut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tyypiltään ja esiintyvyydeltään aikuisilla nivelreumapotilailla havaittujen haittavaikutusten kanssa, lukuun ottamatta joitakin infektioita (influenssa, faryngiitti, sinuiitti, virusinfektio) ja maha-suolikanavan häiriöitä tai yleisiä häiriöitä (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, kuume, päänsärky, yskä), jotka olivat yleisempiä lastenreumapotilailla. Metotreksaatti oli yleisin samanaikaisesti käytetty csDMARD (156 potilasta 157:stä csDMARD-valmisteella hoidetusta potilaasta käytti päivänä 1 metotreksaattia). Samaan aikaan muiden csDMARD-valmisteiden kanssa käytetyn tofasitinibin turvallisuusprofiilista ei ole riittävästi tietoja.

Infektiot
Vaiheen 3 pivotaalitutkimuksen (tutkimus JIA-I) kaksoissokkoutetussa osassa infektio oli yleisimmin raportoitu haittavaikutus (44,3 %). Infektiot olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Integroidussa turvallisuuspopulaatiossa seitsemällä tofasitinibihoitoa saaneella potilaalla oli vakavia infektioita raportointijakson aikana (enintään 28 vuorokautta tutkimuslääkkeen viimeisen annoksen jälkeen). Tapahtumien ilmaantumistiheys on näin ollen 1,92 potilaalla 100 potilasvuoden aikana: pneumonia, epiduraaliempyeema (jossa sinuiitti ja subperiosteaalinen absessi), pilonidaalisinus, umpilisäketulehdus, *Escherichia*- bakteerin aiheuttama pyelonefriitti, raajan absessi, ja virtsatieinfektio.

Integroidussa turvallisuuspopulaatiossa kolmella potilaalla oli ei-vakava *Herpes zoster* -tapahtuma raportointijakson aikana. Tapahtumien ilmaantumistiheys on näin ollen 0,82 potilaalla 100 potilasvuoden aikana. Yhdellä (1) muulla potilaalla oli vakava *Herpes zoster*-tapahtuma raportointijakson ulkopuolella.

Maksatapahtumat

Lastenreumaa koskevaan pivotaalitutkimukseen osallistuneiden potilaiden ASAT- ja ALAT-arvojen piti olla alle 1,5 kertaa normaalin ylärajan (ULN), jotta heidät voitiin ottaa mukaan tutkimukseen. Integroidussa turvallisuuspopulaatiossa oli kaksi potilasta, joiden ALAT-arvo oli kohonnut ≥ 3 ULN kahdella peräkkäisellä käynnillä. Kumpikaan tapahtuma ei täyttänyt Hyn lain kriteereitä. Molemmat potilaat saivat jo MTX-hoitoa ja kumpikin tapahtuma korjautui MTX-hoidon keskeyttämisen jälkeen ja tofasitibinihoidon lopettamisen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Muutokset laboratoriokokeiden arvoissa lastenreumapotilailla kliinisessä kehitysohjelmassa olivat yhdenmukaisia aikuisilla nivelreumapotilailla nähtyjen arvojen kanssa. Lastenreuman pivotaalitutkimuksessa olevilta potilailta edellytettiin verihiutalemäärää ≥ 100 000 solua/mm^3 jotta heidät voitiin ottaa mukaan tutkimukseen. Näin ollen tietoja ei ole saatavilla lastenreumapotilaista, joiden verihiutalemäärä on <100 000 solua/mm^3 ennen tofasitinibihoidon aloittamista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan seuraamista haittavaikutusten merkkien ja oireiden havaitsemiseksi. Tofasitinibin yliannoksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Terveistä vapaaehtoisista koehenkilöistä aina 100 mg:n kerta-annoksiin saakka saadut farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että yli 95 % otetusta annoksesta oletetaan eliminoituvan 24 tunnin kuluessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA29

Vaikutusmekanismi

Tofasitinibi on voimakas, selektiivinen JAK-perheen estäjä. Tofasitinibi estää entsyymimäärityksissä kinaaseja JAK1, JAK2, JAK3 ja vähäisemmässä määrin kinaasia TyK2. Tofasitinibi on kuitenkin erittäin selektiivinen muiden ihmisen genomin kinaasien suhteen. Ihmisen soluissa tofasitinibi estää lähinnä kinaaseihin JAK3 ja/tai JAK1 liittyvää heterodimeeristen sytokiinireseptorien signaalinvälitystä, joka on funktionaalisesti selektiivisempää kuin sytokiinireseptorien JAK2-kinaasiparien kautta tapahtuva signaalinvälitys. Tofasitinibin aiheuttama JAK1:n ja JAK3:n estyminen heikentää interleukiinien (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) sekä tyypin I ja tyypin II interferonien signaalinvälitystä, mikä muuttaa immuunivastetta ja tulehdusvastetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tofasitinibihoitoon liittyi nivelreumapotilaiden pisimmillään 6 kuukautta kestäneen hoidon aikana verenkierrossa olevien luonnollisten tappajasolujen (NK) CD16/56+-annosriippuvaista vähenemistä, ja niiden vähenemisen arvioitiin olleen suurinta noin 8−10 viikon kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Nämä muutokset hävisivät tavallisesti 2–6 viikon kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Tofasitinibihoitoon liittyi annosriippuvaista B-solumäärän lisääntymistä. T-lymfosyyttien ja

T-lymfosyyttien alaryhmien (CD3+, CD4+ ja CD8+) määrän muutokset verenkierrossa olivat vähäisiä ja epäjohdonmukaisia.

Pitkäaikaishoidossa (tofasitinibihoidon keston mediaani noin 5 vuotta) CD4+-määrän todettiin vähentyneen lähtötilanteesta 28 % (mediaani) ja CD8+-määrän 27 % (mediaani). Lyhytkestoisessa käytössä havaitusta vähenemisestä poiketen luonnollisten tappajasolujen CD16/56+ määrän todettiin lisääntyneen lähtötilanteesta 73 % (mediaani). CD19-positiivisten B-solujen määrän ei todettu enää lisääntyneen pitkäkestoisen tofasitinibihoidon jälkeen. Kaikkien näiden lymfosyyttialaryhmien muutokset palautuivat hoidon tilapäisen keskeyttämisen jälkeen lähemmäs lähtötilannetta. Lymfosyyttialaryhmien määrien ja vakavien tai opportunisti-infektioiden tai vyöruusun (*Herpes zoster*) välisestä yhteydestä ei ollut näyttöä (lymfosyyttien absoluuttisen määrän seuranta, ks. kohta 4.2).

IgG-, IgM- ja IgA-kokonaispitoisuuden muutokset seerumissa olivat nivelreumapotilaiden 6 kuukautta kestäneen tofasitinibihoidon aikana vähäisiä, annoksesta riippumattomia ja samankaltaisia kuin lumelääkkeen yhteydessä, mikä viittaa siihen, ettei systeemistä humoraalista suppressiota esiinny.

Nivelreumapotilaiden tofasitinibihoidon jälkeen C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuden seerumissa havaittiin pienentyneen nopeasti, ja pitoisuus pysyi pienentyneenä koko hoidon ajan. Tofasitinibihoidon yhteydessä havaitut CRP-muutokset eivät korjautuneet täysin 2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, mikä viittaa siihen, että farmakodynaaminen aktiivisuus kestää puoliintumisaikaa pidempään.

Rokotteita koskevat tutkimukset

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa nivelreumapotilaille aloitettiin tofasitinibihoito 10 mg:n annoksina kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumehoito, influenssarokotteeseen vasteen saaneiden lukumäärä oli sekä tofasitinibiryhmässä (57 %) että lumehoitoa saaneessa ryhmässä (62 %) samankaltainen. Pneumokokki polysakkaridirokotteeseen vasteen saaneiden osuudet olivat seuraavat: 32 % sekä tofasitinibi- että metotreksaattihoitoa saaneista potilaista, 62 % tofasitinibimonoterapiaa saaneista potilaista, 62 % metotreksaattimonoterapiaa saaneista ja 77 % lumehoitoa saaneista. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta samankaltaisia tuloksia saatiin pitkäkestoista tofasitinibihoitoa annoksina 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla tehdyssä erillisessä influenssa- ja pneumokokki polysakkaridirokotetutkimuksessa.

Peruslääkityksenä metotreksaattia saaneilla nivelreumapotilailla tehtiin kontrolloitu tutkimus, jossa heille annettiin heikennettyä elävää herpesvirusta sisältävää rokotetta 2–3 viikkoa ennen kuin heille aloitettiin 12 viikon tofasitinibihoito annoksina 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumehoito. Sekä tofasitinibi- että lumehoitoa saaneilla potilailla havaittiin 6 viikon hoidon jälkeen näyttöä humoraalisista ja soluvälitteisistä vasteista VZV:lle. Vasteet olivat samankaltaisia kuin 50-vuotiailla ja vanhemmilla terveillä vapaaehtoisilla. Erään potilaan, joka ei ollut sairastanut vesirokkoa ja jolla ei ollut hoidon alkaessa vesirokon vasta-aineita, havaittiin 16 päivää rokotuksen jälkeen vesirokkoviruskannan aiheuttama levinnyt infektio. Tofasitinibihoito lopetettiin, ja potilas toipui saatuaan hoitoa tavanomaisilla viruslääkevalmisteiden annoksilla. Kyseinen potilas sai myöhemmin voimakkaan, mutta viivästyneen, humoraalisen ja soluvasteen rokotteeseen (ks. kohta 4.4).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen vaste

Tofasitinibin käyttöä lastenreuman hoitoon selvittävä vaiheen 3 ohjelma käsitti yhden loppuun saatetun vaiheen 3 tutkimuksen (tutkimus JIA-I [A3921104]) ja yhden käynnissä olevan pitkäaikaisen jatkotutkimuksen (A3921145). Näihin tutkimuksiin otettiin mukaan seuraavat lastenreumaa sairastavien potilaiden alaryhmät: potilaat, joilla oli joko RF+ tai RF- polyartriitti, laajeneva oligoartriitti, systeeminen JIA, johon liittyi aktiivinen artriitti eikä senhetkisiä systeemisiä oireita (viitataan nimellä pJIA-tietoaineisto) ja kaksi erillistä alaryhmää potilaita, joilla oli lasten

nivelpsoriaasi ja entesiittiin liittyvä artriitti (ERA). Kuitenkin vain ne potilaat, joilla oli joko RF+ tai RF- polyartriitti tai laajeneva oligoartriitti otettiin mukaan pJIA:n tehopopulaatioon. Epäselviä tuloksia on saatu alaryhmässä, jossa potilailla oli systeeminen JIA, johon liittyi aktiivinen artriitti eikä senhetkisiä systeemisiä oireita. Potilaat, joilla oli lasten nivelpsoriaasi, sisällytettiin mukaan erillisenä tehoalaryhmänä. ERA-potilaita ei otettu mukaan tehoanalyysiin.

Kaikki soveltuvat potilaat tutkimuksessa JIA-I saivat avoimen vaiheen hoitona 5 mg kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa tai painoon perustuvan vastaavan määrän tofasitinibioraaliliuosta kaksi kertaa vuorokaudessa 18 viikon ajan (ns. sisäänajovaihe [run-in phase]); potilaat, jotka saivat vähintään JIA ACR30 -vasteen avoimen hoitojakson lopussa, satunnaistettiin (1:1) saamaan joko vaikuttavaa ainetta sisältäviä 5 mg:n kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja tai tofasitinibioraaliliuosta tai lumelääkettä 26 viikon pituisen kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun vaiheen aikana. Potilaat, jotka eivät saaneet JIA ACR30 -vastetta avoimen hoitojakson sisäänajovaiheen aikana tai joilla oli yksittäinen taudin pahenemisjakso milloin tahansa, poistettiin tutkimuksesta. Kaikkiaan 225 potilasta osallistui avoimen hoitojakson sisäänajovaiheeseen. Näistä 173 (76,9 %) potilasta soveltui satunnaistettavaksi kaksoissokkoutettuun vaiheeseen saamaan joko vaikuttavaa ainetta sisältäviä 5 mg kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja tai painoon perustuvan vastaavan määrän tofasitinibioraaliliuosta (n=88) kaksi kertaa vuorokaudessa tai lumelääkettä (n=85). Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana 58 (65,9 %) potilasta tofasitinibiryhmässä ja 58 (68,2 %) potilasta lumelääkeryhmässä sai metotreksaattia. Tämä oli sallittua tutkimussuunnitelmassa, mutta sitä ei edellytetty.

Tutkimuksen kaksoissokkoutettuun vaiheeseen satunnaistettiin 133 pJIA-potilasta [RF+ tai RF- polyartriitti ja laajeneva oligoartriitti] ja 15 lasten nivelpsoriaasipotilasta ja heidät sisällytettiin jäljempänä esitettyihin tehoanalyyseihin.

Merkit ja oireet
Tutkimuksessa JIA-I merkitsevästi pienemmällä osuudella pJIA-potilaista, joita hoidettiin 5 mg kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla kaksi kertaa vuorokaudessa tai painoon perustuvalla vastaavalla määrällä tofasitinibioraaliliuosta kaksi kertaa vuorokaudessa, oireet pahenivat äkillisesti (flare) viikolla 44, verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin. Merkitsevästi suurempi osuus pJIA-potilaista, joita hoidettiin 5 mg kalvopäällysteisillä tofasitinibitableteilla kaksi kertaa vuorokaudessa tai tofasitinibioraaliliuoksella, sai JIA ACR30-, 50-, ja 70-vasteet viikolla 44 verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (taulukko 8).

Tulokset olivat 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa käytettäessä taudin äkillisen pahenemisen ja JIA ACR30/50/70 -vasteiden suhteen paremmat kuin lumelääkettä käytettäessä, lastenreuman seuraavien alatyyppien osalta: RF+ polyartriitti, RF- polyartriitti, laajeneva oligoartriitti, ja lasten nivelpsoriaasi JIA -alatyypit. Tulokset olivat yhdenmukaisia koko tutkimuspopulaation tulosten kanssa.

Tulokset olivat 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa käytettäessä taudin äkillisen pahenemisen ja JIA ACR30/50/70 -vasteiden suhteen paremmat kuin lumelääkettä käytettäessä pJIA-potilailla, jotka saivat tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa samanaikaisesti metotreksaatin kanssa päivänä 1 [n=101 (76 %)] ja kun tofasitinibia käytettiin monoterapiana [n=32 (24 %)]. Lisäksi tulokset olivat 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa käytettäessä taudin äkillisen pahenemisen ja JIA ACR30/50/70 -vasteiden suhteen paremmat kuin lumelääkettä käytettäessä pJIA-potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu bDMARD-valmisteella [n=39 (29 %)] ja pJIA-potilailla, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu bDMARD-valmisteella [n=94 (71 %)].

Tutkimuksessa JIA-I avoimen hoitojakson sisäänajovaiheen viikolla 2 JIA ACR30 -vaste pJIA-potilailla oli 45,03 %.

Taulukko 8: Primaariset ja sekundaariset tehon päätetapahtumat pJIA-potilailla viikolla 44* tutkimuksessa JIA-I (kaikki p-arvot <0,05)

Primaarinen päätetapahtuma (Tyypin I virhe kontrolloitu)	**Hoitoryhmä**	**Esiintyvyysluku**	**Ero (%) lumelääkkeeseen (95 % luottamusväli)**
Taudin äkillinen paheneminen	Tofasitinibi 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67)	28 %	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Lumelääke (N=66)	53 %	
Toissijaiset päätetapahtumat (Tyypin I virhe kontrolloitu)	**Hoitoryhmä**	**Vasteluku**	**Ero (%) lumelääkkeeseen (95 % luottamusväli**
JIA ACR30	Tofasitinibi 5mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67))	72 %	24,7 (8,50, 40,8)
	Lumelääke (N=66)	47 %	
JIA ACR50	Tofasitinibi 5mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67)	67 %	20,2 (3,72, 36,7)
	Lumelääke (N=66)	47 %	
JIA ACR70	Tofasitinibi 5mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67)	55 %	17,4 (0,65, 34,0)
	Lumelääke (N=66)	38 %	
Toissijainen päätetapahtuma (Tyypin I virhe kontrolloitu)	**Hoitoryhmä**	**LS keskiarvo (SEM)**	**Ero (%) lumelääkkeeseen (95 % luottamusväli**
Muutos kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksissä	Tofasitinibi 5mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=67; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Lumelääke (N=66; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = American College of Rheumatology; CHAQ = childhood health assessment questionnaire -kyselylomake; LS = pienimmät neliösummat; n = niiden potilaiden lukumäärä, joilla havaintoja käynnillä; N = potilaiden kokonaismäärä; JIA = lastenreuma; SEM = keskiarvon keskivirhe

* 26 viikon kaksoissokkoutettu vaihe on viikon 18 satunnaistamispäivästä viikkoon 44 .

Tyypin I virheen suhteen kontrolloidut päätetapahtumat testataan tässä järjestyksessä: taudin paheneminen, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksi

Tutkimuksen JIA-I kaksoissokkoutetussa vaiheessa kussakin JIA ACR -vasteen osa-alueessa todettiin enemmän paranemista avoimen hoitojakson lähtötilanteesta (päivä 1) viikolla 24 ja viikolla 44 pJIA-potilailla, joita hoidettiin tofasitinibioraaliliuoksella 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai painon mukaisella vastaavalla määrällä kaksi kertaa vuorokaudessa, verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

Fyysisen toimintakyvyn muutoksia tutkimuksessa JIA-I mitattiin CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksillä. Keskimääräinen muutos kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksissä pJIA-potilaista oli merkitsevästi pienempi ryhmässä, joka sai 5 mg kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa tai painoon perustuvan vastaavan

määrän tofasitinibioraaliliuosta kaksi kertaa vuorokaudessa verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 44 (taulukko 8). Keskimääräinen muutos kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta CHAQ-toimintakyvyttömyysindeksissä oli parempi käytettäessä tofasitinibia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa verrattuna lumelääkkeeseen, kaikissa seuraavissa ryhmissä: RF+ polyartriitti, RF- polyartriitti, laajeneva oligoartriitti, ja lasten nivelpsoriaasi JIA -alatyypit. Muutokset olivat yhdenmukaisia koko tutkimuspopulaatiossa.

Pitkäkestoiset kontrolloidut nivelreumaa koskevat turvallisuustiedot

Tutkimus ORAL Surveillance (A3921133) oli laaja (N = 4 362), satunnaistettu vaikuttavalla vertailuvalmisteella kontrolloitu myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuuden seurantatutkimus, johon osallistui vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita. Potilailla oli vähintään yksi muu sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä (sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiksi määritellään tupakointi, diagnosoitu hypertensio, diabetes mellitus, ennenaikainen sepelvaltimotauti suvussa, aiempi sepelvaltimotauti, mukaan lukien aiempi revaskularisaatiotoimenpide, sepelvaltimon ohitusleikkaus, sydäninfarkti, sydämenpysähdys, epästabiili angina pectoris, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä ja nivelreumaan liittyvä nivelenulkoinen sairaus, esim. kyhmyt, Sjögrenin oireyhtymä, kroonisesta sairaudesta aiheutunut anemia, keuhkomanifestaatiot). Potilailla oli oltava vakiintunut metotreksaattiannostus tutkimuksen alkaessa. Annoksen muuttaminen oli sallittua.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 avoimeen hoitoon, joka oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa, 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa tai TNF:n estäjähoito (TNF:n estäjä oli joko 50 mg etanerseptiä kerran viikossa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko). Ensisijaiset päätetapahtumat olivat todettu syöpä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ja todettu vakava sydämen ja verisuoniston haittatapahtuma (MACE); päätetapahtumat varmistettiin keskitetysti (adjudicated endpoints) ja niiden kumulatiivinen ilmaantuvuus ja tilastollinen arviointi olivat sokkoutettuja. Tutkimuksen voimalaskelma perustui tapahtumiin (event-powered study), ja sen ohella edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seuraamista 3 vuoden ajan. Tutkimushoito 10 mg:lla tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa lopetettiin, ja potilaiden hoidoksi vaihdettiin 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa laskimotromboemboliatapahtumien annosriippuvaisen signaalin vuoksi. Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneen ryhmän osalta ennen annoksen vaihtamista ja sen jälkeen kerätyt tiedot analysoitiin alun perin satunnaistetussa hoitoryhmässä.

Tutkimus ei täyttänyt yhdistettyjen tofasitinibiannosten ja TNF:n estäjien väliselle ensisijaiselle vertailulle asetettua non-inferiority-kriteeriä, koska riskitiheyksien suhteelle asetettu 95 %:n luottamusvälin yläraja ylitti etukäteen määritetyn non-inferiority-kriteerin 1,8 todettujen MACE-tapahtumien ja todettujen syöpien osalta (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta).

Seuraavassa esitetään lopulliset tulokset MACE-tapahtumien, sydäninfarktin, syöpien (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), keuhkosyövän ja lymfooman osalta kustakin satunnaistetusta hoitoryhmästä. Turvallisuutta koskeneen välianalyysin (2019) tulokset ilmoitetaan laskimotromboemboliasta, vakavista infektioista sekä kuolemantapauksista.

MACE (mukaan lukien sydäninfarkti)

Muiden kuin kuolemaan johtaneiden sydäninfarktien määrän todettiin lisääntyneen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF:n estäjiä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Taulukko 9: MACE:n ja sydäninfarktin ilmaantumistiheys ja riskitiheyksien suhde

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	**Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa[a]**	**Molemmat tofasitinibiannokset[b]**	**TNF:n estäjä (TNFi)**
MACE[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	

Kuolemaan johtanut sydäninfarkti[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Muu kuin kuolemaan johtanut sydäninfarkti[c]				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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% CI) vs TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

[a] Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.
[b] Yhdistetty tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja 10 mg kahdesti vuorokaudessa.
[c] Hoidon aikana tai 60 vuorokautta hoidon lopettamisen jälkeen esiintyneiden tapahtumien perusteella.
Lyhenteet: MACE: vakava sydämen ja verisuoniston haittatapahtuma, TNF = tuumorinekroositekijä, IR = ilmaantumistiheys, HR = riskitiheyksien suhde, CI = luottamusväli, Inf = ääretön (infinity)

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat sydäninfarktin (kuolemaan johtava ja muu kuin kuolemaan johtava) kehittymistä ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä ≥ 65 vuotta, miespuolinen, nykyinen tai aiempi tupakointi, potilaan sairastama diabetes ja sepelvaltimotauti (johon sisältyy sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, stabiili angina pectoris tai sepelvaltimotoimenpide) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Syövät

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla havaittiin syövän lisääntymistä, erityisesti keuhkosyövän ja lymfooman (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), TNF-estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna.

Taulukko 10: Syöpien ilmaantumistiheys ja riskitiheyksien suhde ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta[a]

	Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa	**Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa[b]**	**Molemmat tofasitinibiannokset[c]**	**TNF:n estäjä (TNFi)**
Syövät NMSC:tä lukuun ottamatta				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Keuhkosyöpä				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Lymfooma				
IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta	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 % CI) vs TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

[a] Hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen tutkimuksen loppuun mennessä esiintyneiden tapahtumien perusteella
[b] Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden potilaiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.
[c] Yhdistetty tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja annos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.
Lyhenteet:NMSC = ei-melanoottinen ihosyöpä, TNF = tuumorinekroositekijä, IR = ilmaantumistiheys (incidence rate), HR = riskitiheyksien suhde (hazard ratio), CI = luottamusväli

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat syövän kehittymistä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä ≥ 65 vuotta, nykyinen tai aiempi tupakointi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Laskimotromboembolia
Tutkimuksen A3921133 välianalyysissä havaittiin tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboembolioiden suurentunut ja annosriippuvainen ilmaantuvuus verrattuna TNF:n estäjiä saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.8). Valtaosa näistä tapahtumista oli vakavia, ja joissakin tapauksissa keuhkoembolia johti potilaan kuolemaan. Keuhkoembolioiden ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32–0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12–0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02–0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde keuhkoembolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96 (1,75–20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81–11,06) verrattuna TNF:n estäjiin. Syvien laskimotukosten ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,38 (0,20–0,67), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,30 (0,14–0,55) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,18 (0,07–0,39) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitiheyksien suhde syvien laskimotukosten suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,13 (0,80–5,69) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,66 (0,60–4,57) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kuolleisuus
Tutkimuksen A3921133 välianalyysissa tofasitinibihoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuuden havaittiin lisääntyneen 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta, TNF:n estäjiin verrattuna. Ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,89 (0,59–1,29), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,57 (0,34–0,89) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,27 (0,12–0,51); riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,28 (1,55–6,95) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,11 (0,96–4,67) verrattuna TNF:n estäjiin. Kuolleisuus johtui pääasiassa sydän- ja verisuonitapahtumista, infektioista ja syövistä.

Sydän- ja verisuonikuolleisuuden ilmaantumistiheys 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,45 (0,24–0,75), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,24 (0,10–0,47) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,21 (0,08–0,43); ilmaantuvuustiheyksien suhde (incident rate ratio, IRR) (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,12 (0,80–6,20) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 1,14 (0,36–3,70) verrattuna TNF:n estäjiin.

Kuolemaan johtaneiden infektioiden ilmaantumistiheys 28 päivän kuluessa viimeisestä hoidosta 100 potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,22 (0,09–0,46), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,18 (0,07–0,39) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,06 (0,01–0,22); ilmaantuvuustiheyksien suhde (IRR) (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,70 (0,71–36,5) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,00 (0,54–30,4) verrattuna TNF:n estäjiin.

Vakavat infektiot
Välianalyysissa vakavien infektioiden, jotka eivät johtaneet kuolemaan, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,51 (2,93–4,16), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,35 (2,78–4,01) ja TNF:n estäjiä saaneilla 2,79 (2,28–3,39). Tutkimuksessa A3921133 vakavien (kuolemaan johtaneiden ja johtamattomien) infektioiden riski lisääntyi entisestään yli 65-vuotiailla potilailla nuorempiin potilaisiin verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

Tofasitinibin farmakokineettiselle profiilille on tyypillistä nopea imeytyminen (huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–1 tunnissa), nopea eliminaatio (puoliintumisaika ~3 tuntia) ja suhteessa annokseen suureneva systeeminen altistus. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 24–48 tunnissa, ja kumuloituminen kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annon yhteydessä on hyvin vähäistä.

Imeytyminen ja jakautuminen

Tofasitinibi imeytyy hyvin, ja sen oraalinen biologinen hyötyosuus on 74 %. Tofasitinibin anto runsasrasvaisen aterian yhteydessä ei muuttanut AUC-arvoa, mutta C_{max} pieneni 32 %. Kliinisissä tutkimuksissa tofasitinibi annettiin aterioista riippumatta.

Laskimoon tapahtuneen annon jälkeen jakautumistilavuus on 87 l. Kiertävästä tofasitinibista plasman proteiineihin sitoutuneena on noin 40 %. Tofasitinibi sitoutuu pääasiassa albumiiniin eikä se vaikuta sitoutuvan α1-happamaan glykoproteiiniin. Tofasitinibi jakautuu samassa määrin veren punasoluihin ja plasmaan.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Tofasitinibin puhdistumamekanismit ovat maksametabolia noin 70 % ja kanta-aineen erittyminen munuaisten kautta noin 30 %. Tofasitinibin metabolia on pääasiassa CYP3A4-välitteinen, ja CYP2C19 osallistuu siihen vähäisessä määrin. Ihmisellä radiomerkityllä lääkeaineella tehdyssä tutkimuksessa yli 65 % verenkierrossa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta vastasi muuttumatonta vaikuttavaa ainetta ja loput 35 % vastasi kahdeksaa metaboliittia, joista kukin vastasi alle 8 % kokonaisradioaktiivisuudesta. Kaikkia metaboliitteja on havaittu eri eläinlajeilla. Niiden vaikutuksen JAK1/3:n estoon oletetaan olevan alle kymmenkertainen tofasitinibiin verrattuna. Molekyylirakenteen samanaikaisesta muuntumisesta (stereo conversion) ihmisnäytteissä ei havaittu näyttöä. Tofasitinibin farmakologinen aktiivisuus liittyy kantamolekyyliin. *In vitro*, tofasitinibi on MDR1:n substraatti, mutta se ei toimi substraattina rintasyövän resistenssiproteiinille (BCRP), OATP1B1/1B3:lle tai OCT1/2:lle.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien AUC oli 37 % (lievä vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), 43 % (kohtalainen vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) ja 123 % (vaikea vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2). Loppuvaiheen munuaistautia (ESRD) sairastavilla tutkittavilla dialyysihoidon merkitys tofasitinibin kokonaispuhdistuman kannalta oli suhteellisen vähäinen. Kun loppuvaiheen munuaistautia sairastaville tutkittaville annettiin 10 mg:n kerta-annos, muuna kuin dialyysipäivänä mitatun pitoisuuden keskimääräinen AUC-arvo oli noin 40 % (90 %:n luottamusvälit: 1,5–95 %) suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tofasitinibia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma (Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna) oli lähtötilanteessa alle 40 ml/min (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh A) sairastavien tutkittavien AUC oli 3 %, ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B) sairastavien potilaiden AUC oli 65 % suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tofasitinibia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa tutkittavilla, joilla oli vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4) tai jotka olivat seulonnassa todettu HBV- tai HCV-positiivisiksi.

Yhteisvaikutukset

Tofasitinibi ei ole CYP-entsyymien (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4) estäjä eikä induktori, eikä myöskään UGT:n estäjä (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7). Tofasitinibi ei ole MDR1:n, OATP1B1/1B3:n, OCT2:n, OAT1/3:n tai MRP:n estäjä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

Farmakokinetiikka pediatrisilla potilailla, joilla on lastenreuma
Populaatiofarmakokineettinen analyysi perustui tuloksiin ryhmistä, joissa potilaat saivat 5 mg:n kalvopäällysteisiä tofasitinibitabletteja kaksi kertaa vuorokaudessa tai painoon perustuvan vastaavan määrän tofasitinibioraaliliuosta kaksi kertaa vuorokaudessa. Analyysi osoitti, että tofasitinibin

puhdistuma väheni ja jakautumistilavuus pieneni, kun JIA-potilaiden paino aleni. Saatavilla olevat tulokset osoittivat, että tofasitinibialtistuksessa (AUC) ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja iän, rodun, sukupuolen, potilastyypin tai taudin lähtötilanteen vaikeusasteen perusteella. Tutkittavien välisen vaihtelun (% variaatiokerroin) (AUC:ssa) arvioitiin olevan noin 24 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia immuunisysteemiin ja hematopoieettiseen järjestelmään. Näiden katsottiin liittyvän tofasitinibin farmakologisiin ominaisuuksiin (JAK-kinaasin estoon). Kliinisesti merkityksellisillä annoksilla havaittiin immuunivasteen heikentymisestä aiheutuvia toissijaisia vaikutuksia, kuten bakteeri- ja virusinfektioita sekä lymfoomaa. Lymfooma havaittiin 3 aikuisella apinalla 8:sta, kun altistus oli kuusin- tai kolminkertainen tofasitinibin kliiniseen altistukseen verrattuna (sitoutumattoman aineen AUC ihmisellä annosten 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yhteydessä). Lymfoomia ei havaittu yhdelläkään nuorella apinalla 14:stä, kun tofasitinibialtistus oli viisin- tai 2,5-kertainen annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen nähden. Lymfoomien osalta apinoille haitaton annos (No Observable Adverse Effect Level, NOAEL) oli suunnilleen 1- tai 0,5-kertainen verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Muita löydöksiä ihmisen altistusta suuremmilla annoksilla olivat vaikutukset maksaan ja maha-suolikanavaan.

Tofasitinibi ei ole mutageeninen eikä genotoksinen geenimutaatioita ja kromosomipoikkeavuuksia selvittäneiden *in vitro*- ja *in vivo* -koesarjojen tulosten perusteella.

Tofasitinibin karsinogeenisuutta tutkittiin kuusi kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rasH2-siirtogeenisillä hiirillä ja kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla. Tofasitinibi ei ollut karsinogeeninen hiirillä 38- tai 19-kertaisella altistuksella verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Rotilla havaittiin hyvänlaatuisia kivesten interstitiaalisolujen (Leydigin solujen) kasvaimia: rotilla havaitut hyvänlaatuiset leydiginsolukasvaimet eivät liity ihmisen leydiginsolukasvainriskiin. Hibernoomia (ruskean rasvakudoksen syöpää) havaittiin naarasrotilla altistuksella, joka oli vähintään 83- tai 41-kertainen verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen. Hyvänlaatuisia kateenkorvakasvaimia havaittiin naarasrotilla 187- tai 94-kertaisella altistuksella verrattuna annoksista 5 mg tai 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa aiheutuvaan kliiniseen altistukseen.

Tofasitinibin osoitettiin olevan teratogeeninen rotilla ja kaniineilla, ja sen on osoitettu vaikuttavan rotilla naaraiden hedelmällisyyteen (tiineyksien vähenemistä, keltarauhasten lukumäärän vähenemistä, implantaatiokohtien vähenemistä, elinkykyisten sikiöiden vähenemistä ja varhaisvaiheen resorptioiden lisääntymistä), synnytykseen sekä peri-/postnataaliseen kehitykseen. Tofasitinibi ei vaikuttanut uroksen hedelmällisyyteen, siittiöiden liikkuvuuteen eikä siittiöpitoisuuteen. Tofasitinibi erittyi imettävien rottien maitoon pitoisuuksina, jotka olivat noin kaksinkertaisia seerumissa 1–8 tuntia annoksen antamiseen jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin nähden. Nuorilla rotilla ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu tofasitinibiin liittyviä vaikutuksia urosten eikä naaraiden luiden kehitykseen, kun altistukset olivat samansuuruisia kuin ihmisille hyväksyttyjä annoksia käytettäessä.

Nuorilla eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu tofasitinibiin liittyviä löydöksiä jotka viittaisivat siihen, että pediatriset potilaat olisivat herkempiä kuin aikuiset. Nuorilla rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei saatu näyttöä kehitystoksisuudesta, vaikutuksista seksuaaliseen kypsymiseen, eikä näyttöä lisääntymistoksisuudesta (parittelu ja hedelmällisyys) sukukypsyyden saavuttamisen jälkeen. Yhden kuukauden pituisessa nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa ja 39 viikon pituisessa nuorilla apinoilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tofasitinibiin liittyviä vaikutuksia immuunivasteen ja hematologisiin parametreihin, jotka olivat yhdenmukaisia JAK1/3:n ja JAK2:n estymisen kanssa. Nämä vaikutukset olivat palautuvia ja yhdenmukaisia niiden vaikutusten kanssa, joita havaittiin aikuisilla eläimillä vastaavilla altistuksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Viinirypälemakuaine [sisältää propyleeniglykolia (E1520), glyserolia (E422), ja luonnollisia makuaineita]
Kloorivetyhappo
Maitohappo (E270)
Puhdistettu vesi
Natriumbentsoaatti (E211)
Sukraloosi (E955)
Ksylitoli (E967)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen

Hävitettävä 60 vuorokauden kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispullossa ja -pakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytys ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoiset 250 ml:n HDPE-pullot, jotka sisältävät 240 ml oraaliliuosta. Pullo on suljettu lapsiturvallisella polypropeenikorkilla, jossa on PP-vuoraus, sinetöitynä alumiinikalvolla, joka on kiinnitetty paikalleen lämmittämällä. Suun kautta tapahtuvaa annostelua varten pakkauksessa on 5 ml:n ruisku, jossa on asteikko 3,2 ml, 4 ml ja 5 ml.

Pullon suljinjärjestelmä sisältää myös pientiheyspolyeteenistä (LDPE) valmistetun, pulloon painettavan sovittimen (PIBA, press-in bottle adapter).

Pakkauskoko: jokainen pakkaus sisältää yhden pullon, yhden pulloon painettavan sovittimen ja yhden ruiskun suun kautta antoa varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1178/015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.9.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.