

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει κιτρική τοφασιτινίμη, ισοδύναμη με 5 mg τοφασιτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 59,44 mg λακτόζης.

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει κιτρική τοφασιτινίμη, ισοδύναμη με 10 mg τοφασιτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 118,88 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, στρογγυλό δισκίο διαμέτρου 7,9 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «JKI 5» στην άλλη πλευρά.

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπλε, στρογγυλό δισκίο διαμέτρου 9,5 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «JKI 10» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η τοφασιτινίμη σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), σε ενήλικες ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDs) (βλ. παράγραφο 5.1).

Η τοφασιτινίμπη μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανεκτικότητας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η τοφασιτινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η τοφασιτινίμπη σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ), σε ενήλικες ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ελκώδης κολίτιδα

Η τοφασιτινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση, σταμάτησαν να ανταποκρίνονται ή οι οποίοι παρουσίασαν μη ανεκτικότητα είτε στη συμβατική θεραπεία είτε σε έναν βιολογικό παράγοντα (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (NIA)

Η τοφασιτινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα και εκτεταμένη oligoarthritis με θετικό ρευματοειδή παράγοντα [RF+] ή αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα [RF-]) και της νεανικής ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (disease modifying antirheumatic drug, DMARDs).

Η τοφασιτινίμπη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ή ως μονοθεραπεία σε περίπτωση ανεκτικότητας στη MTX ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με MTX δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται η τοφασιτινίμπη.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, την οποία δεν θα πρέπει να υπερβαίνετε.

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης κατά τη χρήση, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Για πληροφορίες σχετικά με την αλλαγή μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμπης και δισκίων τοφασιτινίμπης παρατεταμένης αποδέσμευσης, δείτε τον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αλλαγή μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμπης και δισκίων τοφασιτινίμπης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Αλλαγή μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμπης 5 mg και δισκίων τοφασιτινίμπης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης- ^a	Η θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τοφασιτινίμπης 5 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να αλλάξει σε δισκίο τοφασιτινίμπης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως και το αντίθετο την επόμενη ημέρα από τη λήψη της τελευταίας δόσης οποιουδήποτε δισκίου.
---	---

^a Δείτε την παράγραφο 5.2 για τη σύγκριση της φαρμακοκινητικής των σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης και των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο σκευασμάτων.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η συνιστώμενη δόση τοφασιτινίμπης είναι 5 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως.

Ελκώδης κολίτιδα

Θεραπεία επαγωγής

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg, χορηγούμενα από του στόματος, δύο φορές ημερησίως για επαγωγή για 8 εβδομάδες.

Για ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν επαρκές όφελος από τη θεραπεία έως την εβδομάδα 8, η δόση επαγωγής των 10 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να παραταθεί για ακόμη 8 εβδομάδες (16 εβδομάδες συνολικά), ακολουθούμενη από δόση 5 mg, δύο φορές ημερησίως, για συντήρηση. Η θεραπεία επαγωγής με τοφασιτινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή δεν παρουσιάζει ενδείξεις οφέλους από τη θεραπεία, έως την εβδομάδα 16.

Θεραπεία συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία συντήρησης είναι 5 mg τοφασιτινίμπης χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως από του στόματος.

Η τοφασιτινίμπη 10 mg δύο φορές ημερησίως για θεραπεία συντήρησης δεν συνιστάται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ), μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) και κακοήθεια, εκτός εάν δεν είναι διαθέσιμη καμία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ, MACE και κακοήθεια (βλ. παράγραφο 4.4), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως από του στόματος, εάν ο ασθενής παρουσιάσει μείωση της ανταπόκρισης στην τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως και δεν ανταποκρίνεται σε εναλλακτικές επιλογές θεραπείας για την ελκώδη κολίτιδα, όπως θεραπεία με αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων (αναστολέας του TNF). Η τοφασιτινίμπη 10 mg δύο φορές ημερησίως για θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση που απαιτείται για τη διατήρηση της ανταπόκρισης.

Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν παρουσιάσει ανταπόκριση στη θεραπεία με τοφασιτινίμπη, η δόση των κορτικοστεροειδών μπορεί να μειωθεί ή/και να διακοπεί η χρήση τους, ανάλογα με το πρότυπο φροντίδας.

Επανάραξη της θεραπείας στην ελκώδη κολίτιδα

Εάν διακοπεί προσωρινά η θεραπεία, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με τοφασιτινίμπη. Σε περίπτωση απώλειας της ανταπόκρισης, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας επαγωγής με τοφασιτινίμπη 10 mg δύο φορές ημερησίως. Η περίοδος προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε κλινικές μελέτες επεκτεινόταν έως το 1 έτος. Η αποτελεσματικότητα μπορεί να ανακτηθεί έως τις 8 εβδομάδες θεραπείας με 10 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Πολυαρθρική ΝΙΑ και νεανική ΨΑ (παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 18 ετών)

Η τοφασιτινίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX.

Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω βασίζεται στις ακόλουθες κατηγορίες βάρους:

Πίνακας 2: Δόση της τοφασιτινίμης για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και νεανική ΨΑ, ηλικίας δύο ετών και άνω

Σωματικό βάρος (kg)	Δοσολογικό σχήμα
10 - < 20	3,2 mg (3,2 mL πόσιμου διαλύματος) δύο φορές ημερησίως
20 - < 40	4 mg (4 mL πόσιμου διαλύματος) δύο φορές ημερησίως
≥ 40	5 mg (5 mL πόσιμου διαλύματος ή 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο) δύο φορές ημερησίως

Οι ασθενείς με βάρος ≥ 40 kg που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mL πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως, μπορούν να αλλάξουν σε τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως. Οι ασθενείς με βάρος < 40 kg δεν μπορούν να αλλάξουν από το πόσιμο διάλυμα τοφασιτινίμης.

Προσωρινή διακοπή της δόσης και οριστική διακοπή (της θεραπείας) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξη.

Μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης της δόσης για τη διαχείριση παθολογικών εργαστηριακών τιμών που σχετίζονται με τη δόση, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας, της ουδετεροπενίας και της αναιμίας. Όπως περιγράφεται στους Πίνακες 3, 4 και 5 παρακάτω, οι συστάσεις για την προσωρινή διακοπή της δόσης ή τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας γίνονται σύμφωνα με τη σοβαρότητα των παθολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) χαμηλότερο από 750 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 3: Χαμηλός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων

Χαμηλός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ALC) (βλ. παράγραφο 4.4)	
Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα/mm ³)	Σύσταση
ALC μεγαλύτερος από ή ίσος με 750	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
ALC 500-750	Για επίμονη (2 διαδοχικές τιμές σε αυτό το εύρος σε εξέταση ρουτίνας) μείωση σε αυτό το εύρος, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται προσωρινά Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως. Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται. Όταν η τιμή του ALC γίνει μεγαλύτερη από 750, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά, όπως ενδείκνυται κλινικά.
ALC μικρότερος από 500	Εάν η εργαστηριακή τιμή επιβεβαιωθεί από επαναληπτική εξέταση

	εντός 7 ημερών, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται.
--	--

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³. Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από 1.200 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 4: Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) (βλ. παράγραφο 4.4)	
Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα/mm³)	Σύσταση
ANC μεγαλύτερος από 1.000	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
ANC 500 – 1.000	Για επίμονες (2 διαδοχικές τιμές σε αυτό το εύρος σε εξέταση ρουτίνας) μειώσεις σε αυτό το εύρος, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται προσωρινά. Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως. Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται. Όταν η τιμή του ANC γίνει μεγαλύτερη από 1.000, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά, όπως ενδείκνυται κλινικά.
ANC μικρότερος από 500	Εάν η εργαστηριακή τιμή επιβεβαιωθεί από επαναληπτική εξέταση εντός 7 ημερών, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται.

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης χαμηλότερη από 9 g/dL. Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης χαμηλότερη από 10 g/dL.

Πίνακας 5: Χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης

Χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4)	
Εργαστηριακή τιμή (g/dL)	Σύσταση
Μείωση μικρότερη από ή ίση με 2 g/dL και μεγαλύτερη από ή ίση με 9,0 g/dL	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
Μείωση μεγαλύτερη από 2 g/dL ή μικρότερη από 8,0 g/dL (επιβεβαιωμένη με επαναληπτική εξέταση)	Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι οι τιμές αιμοσφαιρίνης επιστρέψουν στο φυσιολογικό επίπεδο.

Αλληλεπιδράσεις

Η συνολική ημερήσια δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται στο μισό σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) και σε ασθενείς που λαμβάνουν 1 ή περισσότερα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προκαλούν τόσο μέτρια αναστολή του CYP3A4 όσο και ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ., φλουконаζόλη) (βλ. παράγραφο 4.5), ως εξής:

- Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 5 mg δύο φορές ημερησίως (ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς).
- Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 10 mg δύο φορές ημερησίως (ενήλικες ασθενείς).

Μόνο σε παιδιατρικούς ασθενείς: Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 18 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή σε ασθενή που δεν παρουσιάζει κλινική βελτίωση σε αυτό το χρονικό πλαίσιο.

Διακοπή της δόσης στην ΑΣ

Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι κλινική βελτίωση στην ΑΣ παρατηρείται εντός 16 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε ασθενή που δεν παρουσιάζει κλινική βελτίωση εντός αυτού του χρονικού πλαισίου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Βλ. παράγραφο 4.4 για χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Ηπατική δυσλειτουργία

Πίνακας 6: Προσαρμογή της δόσης για ηπατική δυσλειτουργία

Κατηγορία ηπατικής δυσλειτουργίας	Ταξινόμηση	Προσαρμογή της δόσης σε ηπατική δυσλειτουργία για δισκία διαφορετικής περιεκτικότητας
Ήπια	Child Pugh A	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μέτρια	Child Pugh B	Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg μία φορά ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας είναι 5 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg δύο φορές ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας είναι 10 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).
Σοβαρή	Child Pugh C	Η τοφασιτινίμη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Πίνακας 7: Προσαρμογή της δόσης για νεφρική δυσλειτουργία

Κατηγορία νεφρικής δυσλειτουργίας	Κάθαρση κρεατινίνης	Προσαρμογή της δόσης σε νεφρική δυσλειτουργία για δισκία διαφορετικής περιεκτικότητας
Ήπια	50-80 mL/min	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μέτρια	30-49 mL/min	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοβαρή (συμπεριλαμβανομένων)	< 30 mL/min	Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg μία φορά ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία

Κατηγορία νεφρικής δυσλειτουργίας	Κάθαρση κρεατινίνης	Προσαρμογή της δόσης σε νεφρική δυσλειτουργία για δισκία διαφορετικής περιεκτικότητας
ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση)		φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας είναι 5 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg δύο φορές ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας είναι 10 mg δύο φορές ημερησίως. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παραμένουν σε μειωμένη δόση, ακόμη και μετά την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με πολυαρθρική ΝΙΑ και νεανική ΨΑ, δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με άλλες ενδείξεις (π.χ. ελκώδης κολίτιδα) δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η τοφασιτινίμη χορηγείται από στόματος, με ή χωρίς τροφή.

Σε ασθενείς που έχουν δυσκολίες στην κατάποση, τα δισκία τοφασιτινίμης μπορούν να θρυμματίζονται και να λαμβάνονται με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή φυματίωση (Tuberculosis - TB), άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σηψαιμία ή ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες για τους ασθενείς:

- ηλικίας 65 ετών και άνω,
- ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές),
- ασθενείς με παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας)

Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων, εμφράγματος του μυοκαρδίου, κακοηθειών και θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας με την τοφασιτινίμη σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η

τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους εν λόγω ασθενείς μόνο εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. περισσότερες λεπτομέρειες στην παράγραφο 4.4 και στην παράγραφο 5.1).

Συνδυασμός με άλλες θεραπείες

Η τοφασιτινίμη δεν έχει μελετηθεί και η χρήση της θα πρέπει να αποφεύγεται σε συνδυασμό με βιολογικά φάρμακα, όπως οι ανταγωνιστές του TNF, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης (IL)-1R, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-6R, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CD20, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-17, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-12/IL-23, οι αντι-ιντεγκρίνες, οι εκλεκτικοί τροποποιητές της συνδιέγερσης και τα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, λόγω της πιθανότητας αυξημένης ανοσοκαταστολής και αυξημένου κινδύνου λοίμωξης.

Υπήρχε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τον συνδυασμό τοφασιτινίμης και μεθοτρεξάτης, έναντι της τοφασιτινίμης ως μονοθεραπεία στις κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η χρήση της τοφασιτινίμης σε συνδυασμό με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4 δεν έχει μελετηθεί στις κλινικές μελέτες της τοφασιτινίμης.

Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Σοβαρά συμβάντα ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη. Σε μία τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε μια δόσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου ΦΘΕ με τη τοφασιτινίμη συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Σε μία post hoc διερευνητική ανάλυση στο πλαίσιο αυτής της μελέτης, σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου VTE, παρατηρήθηκαν συχνότερα εμφανίσεις επακόλουθων ΦΘΕ στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη, οι οποίοι, στους 12 μήνες θεραπείας, είχαν επίπεδο D-διμερών $\geq 2 \times$ ULN έναντι των ασθενών με επίπεδο D-διμερών $< 2 \times$ ULN. Αυτό δεν ήταν εμφανές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα TNF. Η ερμηνεία περιορίζεται από τον χαμηλό αριθμό των συμβάντων ΦΘΕ και την περιορισμένη διαθεσιμότητα της εξέτασης D-διμερών (τα οποία αξιολογούνταν μόνο κατά την έναρξη της θεραπείας, στον Μήνα 12 και στο τέλος της μελέτης). Στους ασθενείς που δεν είχαν ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα μέσα επίπεδα D-διμερών ήταν σημαντικά μειωμένα στον Μήνα 12 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε όλα τα σκέλη θεραπείας. Ωστόσο, επίπεδα D-διμερών $\geq 2 \times$ ULN στον Μήνα 12 παρατηρήθηκαν στο 30% περίπου των ασθενών χωρίς επακόλουθα συμβάντα ΦΘΕ, υποδεικνύοντας την περιορισμένη ειδικότητα της εξέτασης D-διμερών σε αυτήν τη μελέτη.

Η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως για θεραπεία συντήρησης δεν συνιστάται σε ασθενείς με UC οι οποίοι έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, MACE και κακοήθεια, εκτός εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη καμία κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE)» και «Κακοήθεια») η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Στους ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, εκτός από τους παράγοντες κινδύνου για MACE ή κακοήθεια, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ εκτός από τους παράγοντες κινδύνου για MACE ή κακοήθεια περιλαμβάνουν προηγούμενη ΦΘΕ, ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ακινητοποίηση, χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης,

κληρονομούμενη διαταραχή πήκτικότητας. Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη για την αξιολόγηση τυχόν αλλαγών του κινδύνου ΦΘΕ. Για τους ασθενείς με ΡΑ και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, εξετάστε το ενδεχόμενο εξέτασης των επιπέδων D-διμερών μετά από περίπου 12 μήνες θεραπείας. Εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης D-διμερών είναι $\geq 2 \times \text{ULN}$, επιβεβαιώστε ότι τα κλινικά οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους πριν από την απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας με τοφασιτινίμη.

Να αξιολογείτε αμέσως τους ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΦΘΕ και να διακόπτετε την τοφασιτινίμη σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ΦΘΕ, ανεξάρτητα από τη δόση ή την ένδειξη.

Φλεβική θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς

Έχει αναφερθεί εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης του αμφιβληστροειδούς (ΦΘΑ) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν συμπτώματα που υποδηλώνουν ΦΘΑ.

Σοβαρές λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις που οφείλονται σε βακτηριακά, μυκοβακτηριακά, διηθητικά μυκητιασικά, ιικά ή άλλα ευκαιριακά παθογόνα, σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων είναι υψηλότερος σε γεωγραφικές περιοχές της Ασίας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ενδέχεται να έχουν προδιάθεση για λοίμωξη.

Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των εντοπισμένων λοιμώξεων.

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμης σε ασθενείς:

- με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις,
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης,
- οι οποίοι έχουν μείνει ή ταξιδεύει σε περιοχές με ενδημικές μυκητιάσεις,
- οι οποίοι έχουν υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να τους προδιαθέσουν για λοίμωξη,

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με τοφασιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, μια ευκαιριακή λοίμωξη ή σηψαιμία. Ένας ασθενής που εκδηλώνει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη θα πρέπει να υποβληθεί σε άμεσες και πλήρεις διαγνωστικές εξετάσεις, κατάλληλες για έναν ανοσοκατεσταλμένο ασθενή, θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και στον διαβητικό πληθυσμό γενικά, η θεραπεία των ηλικιωμένων και των ασθενών με διαβήτη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς 65 ετών και άνω, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο κίνδυνος λοίμωξης ενδέχεται να είναι υψηλότερος με την αύξηση των βαθμών της λεμφοπενίας και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των λεμφοκυττάρων κατά την αξιολόγηση του κινδύνου λοίμωξης του εκάστοτε ασθενούς. Τα κριτήρια διακοπής και παρακολούθησης για τη λεμφοπενία παρατίθενται στην παράγραφο 4.2.

Φυματίωση

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμης σε ασθενείς:

- οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε φυματίωση,
- οι οποίοι έχουν μείνει ή ταξιδέψει σε περιοχές με ενδημική φυματίωση.

Πριν από τη χορήγηση, και ανάλογα με τις ισχύουσες οδηγίες, κατά τη διάρκεια της χορήγησης της τοφασιτινίμης, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να εξετάζονται για λανθάνουσα ή ενεργή λοίμωξη.

Οι ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση, που είχαν θετική δοκιμασία, θα πρέπει να λαμβάνουν τυπική αντιμυκοβακτηριακή θεραπεία, πριν από τη χορήγηση της τοφασιτινίμης.

Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν από τη χορήγηση της τοφασιτινίμης σε ασθενείς που είχαν αρνητική δοκιμασία για φυματίωση, αλλά που έχουν προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργούς φυματίωσης, και όπου δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ένας επαρκής κύκλος θεραπείας ή σε αυτούς που έχουν αρνητική δοκιμασία, αλλά με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από φυματίωση. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός επαγγελματία υγείας με ειδικευση στη θεραπεία της φυματίωσης για να συμβάλλει στη λήψη απόφασης σχετικά με το εάν η έναρξη αντιφυματικής θεραπείας είναι κατάλληλη για τον εκάστοτε ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν αρνητική δοκιμασία για λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Επανενεργοποίηση του ιού

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη έχουν παρατηρηθεί επανενεργοποίηση του ιού και περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού έρπη (π.χ., έρπη ζωστήρας) (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη, ο κίνδυνος εμφάνισης έρπη ζωστήρα φαίνεται να είναι αυξημένος σε:

- Ιάπωνες ή Κορεάτες ασθενείς.
- Ασθενείς με ALC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³ (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs).
- Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Η επίδραση της τοφασιτινίμης στην επανενεργοποίηση της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας είναι άγνωστη. Οι ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ηπατίτιδα Β ή C στη φάση της διαλογής αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με την τοφασιτινίμη, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα, σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες.

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου)

Έχουν παρατηρηθεί μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) σε ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη.

Σε μια τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό

αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή

Η τοφασιτινίμη ενδέχεται να επηρεάζει τις άμυνες του ξενιστή ενάντια σε κακοήθειες.

Σε μια τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση κακοηθειών, ιδιαίτερα NMSC, καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα, με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

NMSC, καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη έχει παρατηρηθεί και σε άλλες κλινικές μελέτες, καθώς και μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Παρατηρήθηκαν άλλες κακοήθειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, του καρκίνου του μαστού, του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του παγκρέατος.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας, εκτός από επιτυχώς θεραπευμένο μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος) η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος για όλους τους ασθενείς, ειδικότερα εκείνους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος (βλ. Πίνακα 8 στην παράγραφο 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Συνιστάται επίσης προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας πνευμονοπάθειας, καθώς μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάμεσης πνευμονοπάθειας (ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρα έκβαση), σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη σε κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, και μετά την κυκλοφορία του στην αγορά, παρότι ο ρόλος της αναστολής της κινάσης Janus (JAK) σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι γνωστός. Οι Ασιάτες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, είναι γνωστό ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο διάμεσης πνευμονοπάθειας, συνεπώς η θεραπεία αυτών των ασθενών πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα

Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σε κλινικές μελέτες, παρότι ο ρόλος της αναστολής της κινάσης Janus σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι γνωστός. Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ., ασθενείς με ιστορικό εκκολπωματίτιδας, ασθενείς με συνοδό χρήση κορτικοστεροειδών και/ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νεοεμφανιζόμενα κοιλιακά σημεία και συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως για την πρόωμη ταυτοποίηση διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Κατάγματα

Έχουν παρατηρηθεί κατάγματα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κατάγματα, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι γυναίκες ασθενείς και οι ασθενείς με χρήση κορτικοστεροειδών, ανεξάρτητα από την ένδειξη και τη δοσολογία.

Ηπατικά ένζυμα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8, δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων). Θα πρέπει να ασκείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), ιδιαιτέρως όταν ξεκινάει σε συνδυασμό με δυνητικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μεθοτρεξάτη. Μετά την έναρξη, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ηπατικών δοκιμασιών και η έγκαιρη διερεύνηση των αιτίων οποιωνδήποτε αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων παρατηρηθούν, για την αναγνώριση των πιθανών περιπτώσεων φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης. Επί υποψίας φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης, η χορήγηση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, μέχρι να αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Υπερευαισθησία

Μετά την κυκλοφορία της τοφασιτινίμης στην αγορά, αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερευαισθησίας που συνδέονται με τη χορήγηση του. Παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις όπως αγγειοοίδημα και κνίδωση και σημειώθηκαν σοβαρές αντιδράσεις. Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η χρήση της τοφασιτινίμης πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εργαστηριακές παράμετροι

Λεμφοκύτταρα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση λεμφοπενίας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αριθμοί λεμφοκυττάρων μικρότεροι από 750 κύτταρα/mm³, συσχετίστηκαν με μία αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων. Δεν συνιστάται η έναρξη ή η συνέχιση της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων μικρότερο από 750 κύτταρα/mm³. Τα λεμφοκύτταρα θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει των αριθμών των λεμφοκυττάρων, βλ. παράγραφο 4.2.

Ουδετερόφιλα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση ουδετεροπενίας (κάτω από 2.000 κύτταρα/mm³) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ενήλικες ασθενείς με ANC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³ και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ANC μικρότερο από 1.200 κύτταρα/mm³. Ο ANC θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει του ANC, βλ. παράγραφο 4.2.

Αιμοσφαιρίνη

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με μειώσεις των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ενήλικες ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 9 g/dL και σε παιδιατρικούς ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 10 g/dL. Η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και κάθε

3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης, βλ. παράγραφο 4.2.

Παρακολούθηση λιπιδίων

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξήσεις των παραμέτρων των λιπιδίων, όπως η ολική χοληστερόλη, η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και η χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Οι μέγιστες επιδράσεις γενικά παρατηρήθηκαν εντός 6 εβδομάδων. Η αξιολόγηση των παραμέτρων των λιπιδίων θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά από 8 εβδομάδες, έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας. Οι αυξήσεις στην ολική και την LDL χοληστερόλη που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ενδέχεται να μειωθούν στα επίπεδα που είχαν πριν από τη θεραπεία, με τη θεραπεία με στατίνες.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για τον διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές για υπογλυκαιμία μετά την έναρξη της τοφασιτινίμης σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για τον διαβήτη. Ενδέχεται να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης της αντιδιαβητικής φαρμακευτικής αγωγής σε περίπτωση που θα εμφανιστεί υπογλυκαιμία.

Εμβολιασμοί

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη, συνιστάται η πραγματοποίηση όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σε όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πΝΙΑ και νΨΑ, σε συμφωνία με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Συνιστάται να μη χορηγούνται εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών ταυτόχρονα με την τοφασιτινίμη. Η απόφαση της χρήσης εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς πριν από τη θεραπεία με την τοφασιτινίμη, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τυχόν προϋπάρχουσα ανοσοκαταστολή σε κάθε ασθενή.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμβολιασμού προφύλαξης για τον έρπη ζωστήρα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά, DMARDs. Εάν χορηγηθεί εμβόλιο έρπη ζωστήρα από ζώντες ιούς, θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό ανεμευλογιάς ή σε όσους είναι οροθετικοί για τον ιό του έρπη ζωστήρα (VZV). Εάν το ιστορικό της ανεμευλογιάς θεωρείται αμφίβολο ή αναξιόπιστο, συνιστάται ο έλεγχος των αντισωμάτων έναντι του ιού του έρπη ζωστήρα (VZV).

Ο εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες, αλλά κατά προτίμηση 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της χορήγησης της τοφασιτινίμης ή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού αναφορικά με ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δευτεροπαθή μετάδοση λοίμωξης από εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη.

Περιεχόμενο εκδόχων

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

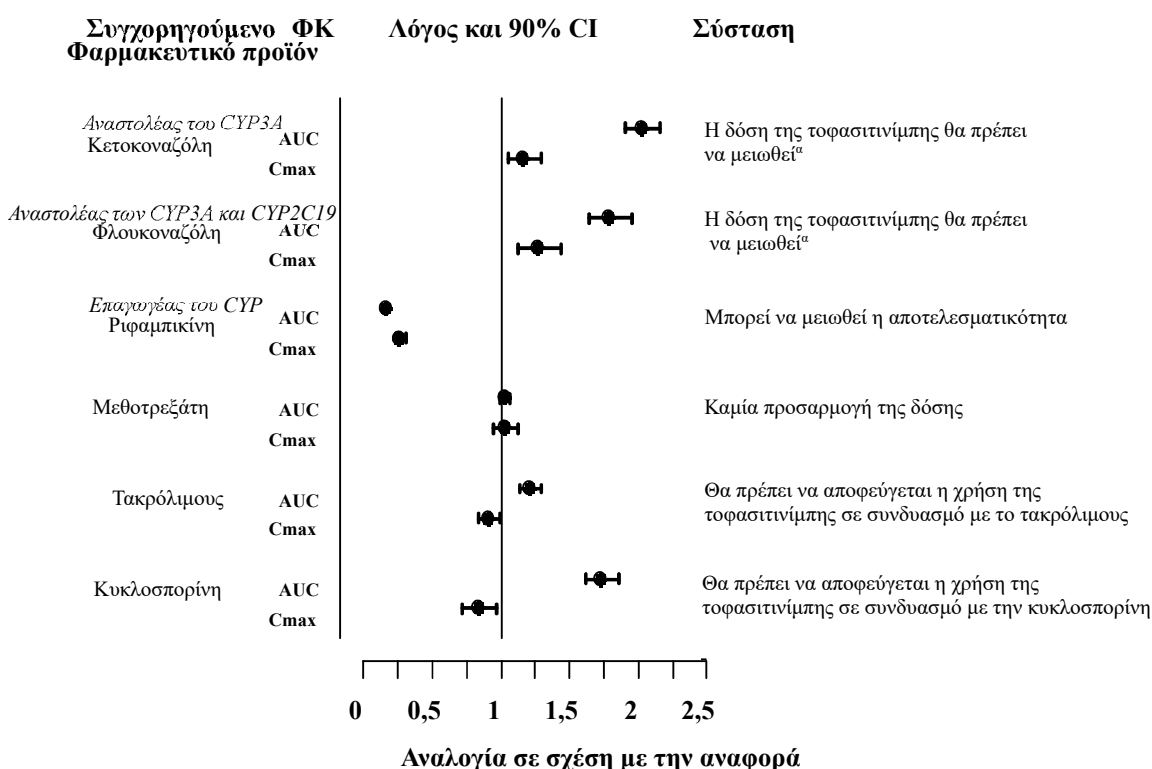
Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) της τοφασιτινίμης

Καθώς η τοφασιτινίμη μεταβολίζεται από το CYP3A4, η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 είναι πιθανή. Η έκθεση στην τοφασιτινίμη αυξάνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη), ή όταν η χορήγηση ενός ή περισσότερων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων προκαλεί τόσο μέτρια αναστολή του CYP3A4 όσο και ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ., φλουконаζόλη), (βλ. παράγραφο 4.2).

Η έκθεση στην τοφασιτινίμη μειώνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ., ριφαμπικίνη). Οι αναστολείς του CYP2C19 ως μονοθεραπεία, ή της P-γλυκοπρωτεΐνης είναι απίθανο να αλλάξουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης.

Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4), φλουконаζόλη (μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ισχυρός αναστολέας του CYP2C19), τακρόλιμους (ήπιος αναστολέας του CYP3A4) και κυκλοσπορίνη (μέτριος αναστολέας του CYP3A4) αύξησε την AUC της τοφασιτινίμης, ενώ η ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP) μείωσε την AUC της τοφασιτινίμης. Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ., τη ριφαμπικίνη) ενδέχεται να προκαλέσει απώλεια ή μείωση της κλινικής ανταπόκρισης (βλ. Σχήμα 1). Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με την τοφασιτινίμη δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη και φλουконаζόλη αύξησε τη C_{max} της τοφασιτινίμης, ενώ με τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη και ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} της τοφασιτινίμης. Η ταυτόχρονη χορήγηση με μεθοτρεξάτη 15-25 mg μία φορά την εβδομάδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης



Σημείωση: Η ομάδα αναφοράς είναι η χορήγηση τοφασιτινίμης ως μονοθεραπεία.

^α Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 10 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 5 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενδεχόμενο επίδρασης της τοφασιτινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχωρήγηση της τοφασιτινίμης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των αντισυλληπτικών από του στόματος, λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, σε υγιείς γυναίκες εθελόντριες.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η συγχωρήγηση της τοφασιτινίμης με μεθοτρεξάτη 15-25 mg μία φορά την εβδομάδα μείωσε την AUC και τη C_{max} της μεθοτρεξάτης κατά 10% και 13%, αντίστοιχα. Ο βαθμός της μείωσης της έκθεσης στη μεθοτρεξάτη δεν επιβάλλει τροποποιήσεις στην εξατομικευμένη δοσολογία της μεθοτρεξάτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διενεργηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση της τοφασιτινίμης σε εγκύους. Η τοφασιτινίμη έχει καταδειχθεί ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια και ότι επιδρά στον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, η χρήση της τοφασιτινίμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την τοφασιτινίμη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοφασιτινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η τοφασιτινίμη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, η χρήση της τοφασιτινίμης κατά τη διάρκεια του θηλασμού αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη δυνητική επίδραση αναφορικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Η τοφασιτινίμη μείωσε τη γονιμότητα των θηλυκών, αλλά όχι τη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοφασιτινίμη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). Σε όλο τον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας που εκτέθηκε, οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις που

αναφέρθηκαν με την τοφασιτινίμη ήταν η πνευμονία (1,7%), ο έρπης ζωστήρας (0,6%), η ουρολοίμωξη (0,4%), η κυτταρίτιδα (0,4%), η εκκολπωματίτιδα (0,3%) και η σκωληκοειδίτιδα (0,2%). Μεταξύ των ευκαιριακών λοιμώξεων, αναφέρθηκαν φυματίωση και άλλες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, από κρυπτόκοκκο, ιστοπλάσμωση, καντιντίαση του οισοφάγου, έρπης ζωστήρας σε πολλά δερμοτόμια, λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό και ιό BK, καθώς και λιστερίωση με την τοφασιτινίμη. Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει διάχυτη αντί για εντοπισμένη νόσο. Μπορεί επίσης να παρουσιαστούν άλλες σοβαρές λοιμώξεις που δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (π.χ., κοκκιδιοειδομυκητίαση).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών σε διπλά τυφλές, εικονικού φαρμάκου ή MTX ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν η κεφαλαλγία (3,9%), οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,8%), η ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,3%), η διάρροια (2,9%), η ναυτία (2,7%) και η υπέρταση (2,2%).

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών των διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ή με μεθοτρεξάτη μελετών, ήταν 3,8% για ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη. Οι πιο συχνές λοιμώξεις που είχαν ως αποτέλεσμα διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν ο έρπης ζωστήρας (0,19%) και η πνευμονία (0,15%).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη, ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη, ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη.

Ελκώδης κολίτιδα

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως στις μελέτες επαγωγής ήταν κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, ναυτία και αρθραλγία.

Στις μελέτες επαγωγής και συντήρησης, στις ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμη και εικονικό φάρμακο, οι πιο συχνές κατηγορίες σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν διαταραχές του γαστρεντερικού και λοιμώξεις, ενώ η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η επιδείνωση της ελκώδους κολίτιδας.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας της τοφασιτινίμης στην ένδειξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ελκώδη κολίτιδα και παρουσιάζονται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και κατηγορία συχνότητας και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες <1/10.000	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία Γρίπη Έρπης ζωστήρας Ουρολοίμωξη Κολπίτιδα Βρογχίτιδα ΡΙνοφαρυγγίτιδα Φαρυγγίτιδα	Φυματίωση Εκκολπωματίτιδα Πυελονεφρίτιδα Κυτταρίτιδα Απλός έρπης Ιογενής γαστρεντερίτιδα Ιογενής λοίμωξη	Σηψαιμία Σηψαιμία από ουρολοίμωξη Διάχυτη φυματίωση Βακτηριαμία Πνευμονία από <i>Pneumocystis jirovecii</i> Πνευμονία από πνευμονιόκοκκ ο Βακτηριακή πνευμονία Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊ ό Βακτηριακή αρθρίτιδα	Φυματίωση του κεντρικού νευρικού συστήματος Μηνιγγίτιδα από κρυπτόκοκκο Νεκρωτική περιτονίτιδα Εγκεφαλίτιδα Βακτηριαμία από σταφυλόκοκκ ο Λοίμωξη από σύμπλεγμα από <i>μυκοβακτηρίδι ο avium</i> Άτυπη μυκοβακτηρια κή λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνοντ αι κύστεις και πολύποδες)		Καρκίνος του πνεύμονα Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος	Λέμφωμα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία Αναιμία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Υπερευαισθησί α* Αγγειοοίδημα* Κνίδωση*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Δυσλιπιδαιμία Υπερλιπιδαιμία Αφυδάτωση			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραισθησία			
Καρδιακές διαταραχές		Έμφραγμα του μυοκαρδίου			

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες <1/10.000	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Φλεβική θρομβοεμβολή**			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Δύσπνοια Συμφόρηση κόλπων του προσώπου			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Έμετος Διάρροια Ναυτία Γαστρίτιδα Δυσπεψία				
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατική στεάτωση Αυξημένα ηπατικά ένζυμα Αυξημένες τρανσαμινάσες Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Ακμή	Ερύθημα Κνησμός			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Διόγκωση άρθρωσης Τενοντίτιδα	Μυοσκελετικός πόνος		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα, περιφερικό	Πυρεξία Κόπωση			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη χοληστερόλη αίματος Αυξημένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη Αυξημένο σωματικό βάρος			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Διάταση συνδέσμου Διάστρεμμα μυός			

*Αυθόρμητη αναφορά δεδομένων

**Η φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνει την ΠΕ, την ΕΒΦΘ και τη φλεβική θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Φλεβική θρομβοεμβολή

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362), τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη και δόσοεξαρτώμενη επίπτωση ΦΘΕ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παράγραφο 5.1). Η πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν σοβαρά και ορισμένα προκάλεσαν τον θάνατο. Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για την ΠΕ για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) και 0,06 (0,01-0,17) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για την ΠΕ ήταν 2,93 (0,79–10,83) και 8,26 (2,49, 27,43) για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη όπου παρατηρήθηκε ΠΕ, η πλειονότητα (97%) είχε παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Στις συνδυασμένες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και Φάσης 3, δεν παρατηρήθηκαν καθόλου συμβάντα ΦΘΕ σε 420 ασθενείς (233 ασθενο-έτη παρατήρησης) που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη έως και 48 εβδομάδες.

Ελκώδης κολίτιδα (UC)

Στην εξελισσόμενη δοκιμή επέκτασης για την UC, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις ΠΕ και ΕΒΦΘ σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και είχαν υποκείμενο(ους) παράγοντα(ες) κινδύνου για ΦΘΕ.

Συνολικές λοιμώξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 3, τα ποσοστά λοιμώξεων στο διάστημα 0 – 3 μηνών, στις ομάδες μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 616 ασθενείς) και 10 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 642 ασθενείς) ήταν 16,2% (100 ασθενείς) και 17,9% (115 ασθενείς), αντίστοιχα, συγκριτικά με 18,9% (23 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (συνολικά 122 ασθενείς). Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 3 με λήψη DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, τα ποσοστά λοιμώξεων στο διάστημα 0-3 μηνών, στις ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 973 ασθενείς) και 10 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 969 ασθενείς) συν DMARDs ήταν 21,3% (207 ασθενείς) και 21,8% (211 ασθενείς), αντίστοιχα, συγκριτικά με 18,4% (103 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν DMARDs (συνολικά 559 ασθενείς).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και η ρινοφαρυγγίτιδα (3,7% και 3,2%, αντίστοιχα).

Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων με την τοφασιτινίμη στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας σε όλες τις εκθέσεις (σύνολο 4.867 ασθενείς) ήταν 46,1 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη (43,8 και 47,2 ασθενείς με συμβάντα για τη δόση των 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς (συνολικά 1.750) που έλαβαν μονοθεραπεία, η επίπτωση ήταν 48,9 και 41,9 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τη δόση των 5 mg και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Για τους ασθενείς (συνολικά 3.117) που έλαβαν DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, η επίπτωση ήταν 41,0 και 50,3 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τη δόση των 5 mg και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Στις συνδυασμένες κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και Φάσης 3, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου έως και 16 εβδομάδων, η συχνότητα των λοιμώξεων στην ομάδα της τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως (185 ασθενείς) ήταν 27,6% και η συχνότητα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (187 ασθενείς) ήταν 23,0%. Στις συνδυασμένες κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και Φάσης 3, μεταξύ των 316 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως για έως και 48 εβδομάδες, η συχνότητα των λοιμώξεων ήταν 35,1%.

Ελκώδης κολίτιδα

Στις τυχαιοποιημένες μελέτες επαγωγής, Φάσης 2/3, διάρκειας 8 εβδομάδων, τα ποσοστά των ασθενών με λοιμώξεις ήταν 21,1% (198 ασθενείς) στην ομάδα τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με 15,2% (43 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη συντήρησης φάσης 3, διάρκειας 52 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών με λοιμώξεις ήταν 35,9% (71 ασθενείς) στην ομάδα τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και 39,8% (78 ασθενείς) στην ομάδα 10 mg δύο φορές ημερησίως, συγκριτικά με 24,2% (48 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Σε ολόκληρη την εμπειρία θεραπείας με την τοφασιτινίμη, η πιο συχνά αναφερόμενη λοίμωξη ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα, που εμφανίστηκε στο 18,2% των ασθενών (211 ασθενείς).

Σε ολόκληρη την εμπειρία θεραπείας με την τοφασιτινίμη, το συνολικό ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων ήταν 60,3 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη (αφορούσαν το 49,4% των ασθενών; συνολικά 572 ασθενείς).

Σοβαρές λοιμώξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών και 24 μηνών, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων στην ομάδα μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 1,7 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη. Στην ομάδα μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, η επίπτωση ήταν 1,6 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, 0 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τον πληθυσμό του εικονικού φαρμάκου και 1,9 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την ομάδα της μεθοτρεξάτης.

Σε μελέτες διάρκειας 6, 12 ή 24 μηνών, η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων στις ομάδες τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και 10 mg δύο φορές ημερησίως συν DMARDs ήταν 3,6 και 3,4 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,7 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν DMARD.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας σε όλες τις εκθέσεις, τα συνολικά ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,4 και 3,0 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τις ομάδες τοφασιτινίμης 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Στις πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις συγκαταλέγονταν η πνευμονία, ο έρπης ζωστήρας, η ουρολοίμωξη, η κυτταρίτιδα, η γαστρεντερίτιδα και η εκκολπωματίτιδα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μεγάλη (N=4.362), τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τις σοβαρές λοιμώξεις για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23) και 2,44 (2,02, 2,92) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για τις σοβαρές λοιμώξεις ήταν 1,17 (0,92, 1,50) και 1,48 (1,17, 1,87) για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Στις συνδυασμένες κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και Φάσης 3, μεταξύ των 316 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως για έως και 48 εβδομάδες, υπήρξε μία σοβαρή λοίμωξη (άσηπτη μηνιγγίτιδα) η οποία απέδωσε αναλογία 0,43 ασθενών με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη.

Ελκώδης κολίτιδα

Τα ποσοστά εμφάνισης και οι τύποι των σοβαρών λοιμώξεων στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα ήταν γενικά παρόμοια με αυτά που είχαν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα στις ομάδες μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη.

Σοβαρές λοιμώξεις σε ηλικιωμένους

Από τους 4.271 ασθενείς που εντάχθηκαν στις μελέτες I-VI (βλ. παράγραφο 5.1) για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, συνολικά 608 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 85 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης μεταξύ των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν υψηλότερη από ό,τι σε ασθενείς κάτω των 65 ετών (4,8 ανά 100 ασθενο-έτη έναντι 2,4 ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα).

Σε μια μεγάλη (N=4.362), τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με αναστολείς του TNF και με την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4). Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τις σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν 4,03 (3,02, 5,27), 5,85 (4,64, 7,30) και 3,73 (2,81, 4,85) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF, αντίστοιχα.

Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για τις σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν 1,08 (0,74, 1,58) και 1,55 (1,10, 2,19) για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Σοβαρές λοιμώξεις από μη παρεμβατική, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας

Τα δεδομένα από μια μη παρεμβατική, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας που αξιολόγησαν την τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα από ένα μητρώο (US Corrona) κατέδειξαν ότι παρατηρήθηκε αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων για το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 11 mg χορηγούμενο μία φορά ημερησίως σε σχέση με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg χορηγούμενο δύο φορές ημερησίως. Τα αδρά ποσοστά εμφάνισης (95% CI) (δηλαδή μη προσαρμοσμένα με βάση την ηλικία ή το φύλο) από τη διαθεσιμότητα κάθε σκευάσματος στους 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν 3,45 (1,93, 5,69) και 2,78 (1,74, 4,21) και στους 36 μήνες ήταν 4,71 (3,08, 6,91) και 2,79 (2,01, 3,77) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης 11 mg μία φορά ημερησίως και στην ομάδα επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων 5 mg, αντίστοιχα. Η μη προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου ήταν 1,30 (95% CI: 0,67, 2,50) στους 12 μήνες και 1,93 (95% CI: 1,15, 3,24) στους 36 μήνες για τη δόση του δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης 11 mg μία φορά ημερησίως συγκριτικά με τη δόση του επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου 5 mg δύο φορές ημερησίως. Τα δεδομένα βασίζονται σε μικρό αριθμό ασθενών με συμβάντα που παρατηρήθηκαν με σχετικά μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης και περιορισμένο χρόνο παρακολούθησης.

Επανενεργοποίηση του ιού

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη, οι οποίοι είναι Ιάπωνες ή Κορεάτες ή ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά, DMARDs ή ασθενείς με ALC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³, ή ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία

με 10 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για έρπη ζωστήρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε μια αύξηση στα συμβάντα έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την τοφασιτινίμη, σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF. Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τον έρπητα ζωστήρα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) και 1,18 (0,90, 1,52) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Λεμφοκύτταρα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ALC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 0,3% των ασθενών και για τον ALC μεταξύ 500 και 750 κύτταρα/mm³ στο 1,9% των ασθενών, για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ALC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 1,3% των ασθενών και για τον ALC μεταξύ 500 και 750 κύτταρα/mm³ στο 8,4% των ασθενών, για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά.

Επιβεβαιωμένοι ALC μικρότεροι από 750 κύτταρα/mm³ συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, οι αλλαγές στον ALC που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν παρόμοιες με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ANC κάτω από 1.000 κύτταρα/mm³ στο 0,08% των ασθενών για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά. Δεν παρατηρήθηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις στον ANC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ σε καμία ομάδα θεραπείας. Δεν υπήρξε καμία σαφής σχέση μεταξύ της ουδετεροπενίας και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το μοτίβο και η επίπτωση των επιβεβαιωμένων μειώσεων του ANC παρέμειναν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, οι αλλαγές στον ANC που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν παρόμοιες με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Αιμοπετάλια

Οι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 (PA, ΨΑ, ΑΣ, ΕΚ) ήταν απαραίτητο να έχουν αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 100.000 κύτταρα/mm³ ώστε να είναι κατάλληλοι για ένταξη, συνεπώς, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τους ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων < 100.000 κύτταρα/mm³ πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη.

Δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων

Όχι συχνά, παρατηρήθηκαν επιβεβαιωμένες αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα μεγαλύτερες από 3 φορές υψηλότερες από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (3 x ULN) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε

αυτούς τους ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, η τροποποίηση του σχήματος θεραπείας, όπως η μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου τροποποιητικού της νόσου αντιρρευματικού φαρμάκου (DMARD), η διακοπή της τοφασιτινίμης ή η μείωση της δόσης της τοφασιτινίμης, οδήγησε σε μείωση των ηπατικών ενζύμων ή επάνοδό τους στα φυσιολογικά επίπεδα.

Στο ελεγχόμενο τμήμα της μελέτης μονοθεραπείας φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (0 – 3 μήνες) (μελέτη I, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 1,65%, 0,41% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 1,65%, 0,41% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στη μελέτη μονοθεραπείας φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (0 – 24 μήνες) (μελέτη VI, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 7,1%, 3,0% και 3,0% των ασθενών που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 3,3%, 1,6% και 1,5% των ασθενών που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στο ελεγχόμενο τμήμα των μελετών φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου (0 – 3 μήνες) (μελέτες II-V, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 0,9%, 1,24% και 1,14% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 0,72%, 0,5% και 0,31% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στις μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε μονοθεραπεία, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3x ULN στο 1,1% και στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3x ULN σε <1,0% και στις δύο ομάδες 5 mg και 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Στις μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3x ULN στο 1,8% και στο 1,6% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3x ULN σε <1,0% και στις δύο ομάδες 5 mg και 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες ή ίσες με 3x ULN στο 6,01%, στο 6,54% και στο 3,77% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες ή ίσες με 3x ULN στο 3,21%, στο 4,57% και στο 2,38% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα.

Στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, οι αλλαγές στις δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν παρόμοιες με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Λιπίδια

Οι αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) αξιολογήθηκαν αρχικά στον 1 μήνα μετά την έναρξη της τοφασιτινίμης στις ελεγχόμενες,

διπλά τυφλές, κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις σε αυτό το χρονικό σημείο και παρέμειναν σταθερές από αυτό το σημείο και έπειτα.

Οι αλλαγές στις παραμέτρους των λιπιδίων, από την έναρξη έως τη λήξη της μελέτης (6 – 24 μήνες), στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συνοψίζονται παρακάτω:

- Η μέση LDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 15% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 20% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 12, ενώ αυξήθηκε κατά 16% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 19% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 24.
- Η μέση HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 17% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 18% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 12, ενώ αυξήθηκε κατά 19% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 20% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 24.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με τοφασιτινίμη, τα επίπεδα των λιπιδίων επέστρεψαν στις τιμές της έναρξης.

Οι μέσοι λόγοι LDL χοληστερόλης/HDL χοληστερόλη και Απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB)/ApoA1 παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητοι στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη και στην ApoB μειώθηκαν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία ως ανταπόκριση στη θεραπεία με στατίνη.

Στους πληθυσμούς μακροχρόνιας ασφάλειας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων παρέμειναν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, οι αλλαγές στις παραμέτρους των λιπιδίων από την έναρξη έως τους 24 μήνες συνοψίζονται παρακάτω:

- Η μέση LDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 13,80%, 17,04% και 5,50% στους ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα, κατά τον Μήνα 12. Κατά τον Μήνα 24, η αύξηση ήταν 12,71%, 18,14% και 3,64%, αντίστοιχα.
- Η μέση HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 11,71%, 13,63% και 2,82% στους ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα, κατά τον Μήνα 12. Κατά τον Μήνα 24, η αύξηση ήταν 11,58%, 13,54% και 1,42%, αντίστοιχα.

Στις κλινικές μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, οι αλλαγές στα λιπίδια που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν παρόμοιες με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Εμφραγμα του μυοκαρδίου

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για το μη θανατηφόρο εμφραγμα του μυοκαρδίου για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) και 0,16 (0,07, 0,31) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν ελάχιστα θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου με παρεμφερή ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του

TNF (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Στο πλαίσιο της μελέτης απαιτήθηκε η παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 έτη.

Κακοήθειες εξαιρουμένων του NMSC

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τον καρκίνο του πνεύμονα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) και 0,13 (0,05, 0,26) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Στο πλαίσιο της μελέτης απαιτήθηκε η παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 έτη.

Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για το λέμφωμα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) και 0,02 (0,00, 0,10) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και νεανική ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ΝΙΑ στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης ήταν συμβατές ως προς τον τύπο και τη συχνότητα με αυτές που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς με ΡΑ, με την εξαίρεση ορισμένων λοιμώξεων (γρίπη, φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ιογενής λοίμωξη) και γαστρεντερικών ή γενικών διαταραχών (κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, πυρεξία, κεφαλαλγία, βήχας), οι οποίες ήταν πιο συχνές στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΝΙΑ. Η μεθοτρεξάτη (MTX) ήταν το πιο συχνό συνοδό csDMARD που χρησιμοποιήθηκε (κατά την Ημέρα 1, 156 από τους 157 ασθενείς σε csDMARD λάμβαναν MTX). Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με το προφίλ ασφάλειας της τοφασιτινίμης που χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οποιοδήποτε άλλο csDMARD.

Λοιμώξεις

Στο διπλά τυφλό τμήμα της κύριας δοκιμής Φάσης 3 (Μελέτη JIA-I), η λοίμωξη ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (44,3%). Η λοιμώξεις ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας.

Στον ενοποιημένο πληθυσμό ασφάλειας, 7 ασθενείς είχαν σοβαρές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη εντός της περιόδου αναφοράς (έως 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης) και αντιπροσωπεύουν ποσοστό εμφάνισης 1,92 ασθενών με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη: πνευμονία, επισκληρίδιο εμπύημα (με παραρρινοκολπίτιδα και υποπεριοστικό απόστημα), δερμοειδής κύστη, σκωληκοειδίτιδα, πυελονεφρίτιδα από escherichia, απόστημα άκρων και ουρολοίμωξη.

Στον ενοποιημένο πληθυσμό ασφάλειας, 3 ασθενείς είχαν μη σοβαρά συμβάντα έρπητα ζωστήρα εντός του χρονικού παραθύρου αναφοράς και αντιπροσωπεύουν ποσοστό εμφάνισης 0,82 ασθενών με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη. Ένας (1) επιπλέον ασθενής είχε ένα συμβάν σοβαρού έρπητα ζωστήρα (HZ) εκτός του χρονικού παραθύρου αναφοράς.

Ηπατικά συμβάντα

Οι ασθενείς στην κύρια μελέτη ΝΙΑ ήταν απαραίτητο να έχουν επίπεδα AST και ALT κάτω από 1,5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) για να είναι κατάλληλοι για ένταξη. Στον ενοποιημένο πληθυσμό ασφάλειας, υπήρχαν 2 ασθενείς με αυξήσεις της ALT ≥ 3 φορές το ULN σε 2 διαδοχικές επισκέψεις. Κανένα συμβάν δεν πληρούσε τα κριτήρια του νόμου του Hy. Και οι δύο ασθενείς λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με MTX και κάθε συμβάν υποχώρησε μετά τη διακοπή της MTX και την οριστική διακοπή της τοφασιτινίμης.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς με ΝΙΑ στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης ήταν συμβατές με αυτές που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς με ΡΑ. Οι ασθενείς στην κύρια μελέτη ΝΙΑ ήταν απαραίτητο να έχουν αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 100.000 κύτταρα/ mm^3 ώστε να είναι κατάλληλοι για ένταξη, συνεπώς δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τους ασθενείς με ΝΙΑ με αριθμό αιμοπεταλίων <100.000 κύτταρα/ mm^3 πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με τοφασιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για έως και μια μεμονωμένη δόση των 100 mg σε υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι περισσότερο από το 95% της χορηγούμενης δόσης αναμένεται να αποβληθεί εντός 24 ωρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Εκλεκτικά Ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA29

Μηχανισμός δράσης

Η τοφασιτινίμη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της οικογένειας JAK. Σε ενζυμικούς προσδιορισμούς, η τοφασιτινίμη αναστέλλει τις JAK1, JAK2, JAK3 και, σε μικρότερο βαθμό, την TyK2. Αντίθετα, η τοφασιτινίμη έχει υψηλότερο βαθμό εκλεκτικότητας έναντι άλλων κινασών στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Σε ανθρώπινα κύτταρα, η τοφασιτινίμη αναστέλλει, κατά προτίμηση, τη σηματοδότηση από ετεροδιμερείς υποδοχείς κυτοκινών που συσχετίζονται με την JAK3 ή/και την JAK1, με λειτουργική εκλεκτικότητα έναντι υποδοχέων κυτοκινών που εκτελούν σηματοδότηση μέσω ζευγών JAK2. Η αναστολή των JAK1 και JAK3 από την τοφασιτινίμη εξασθενεί τη σηματοδότηση των ιντερλευκινών (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) και των ιντερφερονών τύπου I και τύπου II, γεγονός που προκαλεί τροποποίηση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με τοφασιτινίμη για έως και 6 μήνες συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των κυκλοφορούντων CD16/56+ κυττάρων φυσικών φονέων (NK), με τις εκτιμώμενες μέγιστες μειώσεις να εμφανίζονται περίπου 8-10 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτές οι αλλαγές υποχωρούσαν γενικά εντός 2-6 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στους αριθμούς των Β κυττάρων. Οι αλλαγές στον αριθμό των κυκλοφορούντων Τ-λεμφοκυττάρων και των υποκατηγοριών των Τ-λεμφοκυττάρων (CD3+, CD4+ και CD8+) ήταν μικρές και ασυνεπείς.

Μετά από μακροχρόνια θεραπεία (διάμεση διάρκεια θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 ετών περίπου), οι αριθμοί των CD4+ και CD8+ παρουσίασαν διάμεσες μειώσεις 28% και 27%, αντίστοιχα, σε σχέση με την έναρξη. Σε αντίθεση με την παρατηρηθείσα μείωση μετά από βραχυχρόνια χορήγηση δόσης, οι αριθμοί των CD16/56+ κυττάρων φυσικών φονέων παρουσίασαν διάμεση αύξηση 73% σε σχέση με την έναρξη. Οι αριθμοί των CD19+ Β κυττάρων δεν παρουσίασαν καμία περαιτέρω αύξηση μετά τη μακροχρόνια θεραπεία με τοφασιτινίμη. Όλες αυτές οι αλλαγές στις υποκατηγορίες των λεμφοκυττάρων επανήλθαν προς την τιμή που είχαν κατά την έναρξη, μετά την προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη συσχέτισης μεταξύ των σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων ή του έρπη ζωστήρα και των αριθμών των υποκατηγοριών των λεμφοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για την παρακολούθηση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων).

Οι αλλαγές στα επίπεδα των ολικών IgG, IgM και IgA στον ορό σε διάστημα χορήγησης δόσης τοφασιτινίμης διάρκειας 6 μηνών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν μικρές, όχι δοσοεξαρτώμενες και παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας απουσία συστηματικής χυμικής καταστολής.

Μετά τη θεραπεία με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) στον ορό και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης της δόσης. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη CRP κατά τη θεραπεία με την τοφασιτινίμη δεν αντιστράφηκαν πλήρως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη διάρκεια φαρμακοδυναμικής δράσης συγκριτικά με τον χρόνο ημίσειας ζωής.

Μελέτες εμβολίων

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ξεκίνησαν να λαμβάνουν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση στο αντιγριπικό εμβόλιο ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες: τοφασιτινίμη (57%) και εικονικό φάρμακο (62%). Για το πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου, ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση ήταν ο εξής: 32% σε ασθενείς που λάμβαναν τόσο τοφασιτινίμη όσο και μεθοτρεξάτη, 62% σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμη, 62% σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη και 77% για το εικονικό φάρμακο. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν σε μια ξεχωριστή μελέτη με το εμβόλιο της γρίπης και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Πραγματοποιήθηκε μια ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με μεθοτρεξάτη, οι οποίοι ανοσοποιήθηκαν με εμβόλιο ζωντανού εξασθενημένου ιού έρπητα 2 έως 3 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν ενδείξεις χυμικής και διαμεσολαβούμενης από κύτταρα απόκρισης στον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV) στις 6 εβδομάδες, τόσο στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη όσο και στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Αυτές οι αποκρίσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 50 ετών και άνω. Ένας ασθενής χωρίς προηγούμενο ιστορικό λοίμωξης από ανεμευλογιά και χωρίς αντισώματα κατά του ιού της ανεμευλογιάς κατά την έναρξη, παρουσίασε διασπορά του στελέχους του

εμβολίου της ανεμευλογιάς, 16 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Η τοφασιτινίμη διακόπηκε και ο ασθενής ανάρρωσε μετά από θεραπεία με τυπικές δόσεις αντιικού φαρμακευτικού προϊόντος. Μετέπειτα, αυτός ο ασθενής παρουσίασε ισχυρή, παρότι καθυστερημένη, χυμική και κυτταρική απόκριση στο εμβόλιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμης αξιολογήθηκαν σε 6 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες, πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία είχε διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR). Ο πίνακας 9 παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό και τα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των αντίστοιχων μελετών.

Πίνακας 9: Κλινικές μελέτες φάσης 3 των δόσεων τοφασιτινίμης 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (PA)

Μελέτες	Μελέτη I (ORAL Solo)	Μελέτη II (ORAL Sync)	Μελέτη III (ORAL Standard)	Μελέτη IV (ORAL Scan)	Μελέτη V (ORAL Step)	Μελέτη VI (ORAL Start)	Μελέτη VII (ORAL Strategy)
Πληθυσμός	DMARD- IR	DMARD- IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Χωρίς προηγούμεν η λήψη MTX ^a	MTX-IR
Φάρμακο ελέγχου	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακ ο	Εικονικό φάρμακο	Μεθοτρεξά τη	MTX, ADA
Θεραπεία υποβάθρου	Καμία	csDMAR D	MTX	MTX	MTX	Καμία ^b	3 παράλληλα σκέλη: • Μονοθεραπεία με τοφασιτινίμη • Τοφασιτινίμη +MTX • ADA+MTX
Βασικά χαρακτηρισ τικά	Μονοθεραπ εία	Διάφορα csDMAR D	Δραστικό φάρμακο ελέγχου (ADA)	Ακτινογ ραφία	TNFi-IR	Μονοθεραπ εία, Δραστικό συγκριτικό φάρμακο (μεθοτρεξά τη), ακτινογραφ ία	Τοφασιτινίμη με και χωρίς MTX σε σύγκριση με ADA με MTX
Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	610	792	717	797	399	956	1.146
Συνολική διάρκεια της μελέτης	6 μήνες	1 έτος	1 έτος	2 έτη	6 μήνες	2 έτη	1 έτος

Μελέτες	Μελέτη I (ORAL Solo)	Μελέτη II (ORAL Sync)	Μελέτη III (ORAL Standard)	Μελέτη IV (ORAL Scan)	Μελέτη V (ORAL Step)	Μελέτη VI (ORAL Start)	Μελέτη VII (ORAL Strategy)
Συνοδά πρωτογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ^γ	Μήνας 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(TKE) < 2,6	Μήνας 6: ACR20 DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI	Μήνας 6: ACR20 DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI	Μήνας 6: ACR20 mTSS DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI	Μήνας 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(TKE) < 2,6	Μήνας 6: mTSS ACR70	Μήνας 6: ACR50
Χρόνος υποχρεωτικής μετάβασης από εικονικό φάρμακο σε θεραπεία διάσωσης με τοφασιτινίμη, σε δόση 5 ή 10 mg δύο φορές ημερησίως	Μήνας 3	Μήνας 6 (οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και είχαν βελτίωση < 20% στον αριθμό διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων μετέβησαν σε θεραπεία με τοφασιτινίμη κατά τον Μήνα 3)			Μήνας 3	ΔΕ	ΔΕ

^α ≤ 3 εβδομαδιαίες δόσεις (χωρίς προηγούμενη λήψη μεθοτρεξάτης).

^β Επιτρέπονταν τα ανθελνοσυστικά.

^γ Συνοδά πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν τα εξής: μέση μεταβολή της mTSS από την έναρξη, ποσοστό ασθενών που πέτυχαν αποκρίσεις ACR20 ή ACR70, μέση μεταβολή του HAQ-DI από την έναρξη, ποσοστό ασθενών που πέτυχαν DAS28-4(TKE) < 2,6 (ύφεση). mTSS=τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, ACR20(70)=βελτίωση κατά ≥ 20% (≥ 70%) βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, DAS28=Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, TKE=Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών, HAQ-DI=Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας, DMARD=τροποποιητικό της νόσου, αντιρευματικό φάρμακο, IR=άτομο που παρουσίασε ανεπαρκή ανταπόκριση, csDMARD=συμβατικό, συνθετικό DMARD, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται, ADA=αδαλιμουμάμη, MTX=μεθοτρεξάτη.

Κλινική ανταπόκριση

Ανταπόκριση ACR

Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη και πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR20, ACR50 και ACR70 στις Μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start και ORAL Strategy παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με 5 mg είτε με 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως είχαν στατιστικά σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης ACR20, ACR50 και ACR70 κατά τον Μήνα 3 και τον Μήνα 6 σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (ή σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη στη μελέτη ORAL Start).

Στην πορεία της μελέτης ORAL Strategy, οι ανταποκρίσεις με 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως + MTX ήταν αριθμητικά παρόμοιες συγκριτικά με 40 mg αδαλιμουμάμης + MTX, επιπλέον και στα δύο σχήματα οι ανταποκρίσεις ήταν αριθμητικά μεγαλύτερες σε σχέση με την ανταπόκριση με 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς, ανεξάρτητα από την κατάσταση του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή την κατάσταση της νόσου. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν ταχύς (ακόμη και από την εβδομάδα 2 στις μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync και ORAL Step) και ο βαθμός της ανταπόκρισης συνέχισε να βελτιώνεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Όπως ισχύει για τη συνολική ανταπόκριση ACR σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως, καθεμία από τις συνιστώσες της ανταπόκρισης ACR βελτιώθηκε σταθερά συγκριτικά με την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων των εξής: αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή και τον ιατρό, βαθμολογίες δείκτη αναπηρίας, εκτίμηση του πόνου και CRP συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν μεθοτρεξάτη ή άλλα DMARDs σε όλες τις μελέτες.

Πίνακας 10: Ποσοστό (%) ασθενών με ανταπόκριση ACR

ORAL Solo: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο N = 122	Μονοθεραπεία με 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως N = 241		Μονοθεραπεία με 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως N = 243
ACR20	Μήνας 3	26	60***		65***
	Μήνας 6	ΔΕ	69		71
ACR50	Μήνας 3	12	31***		37***
	Μήνας 6	ΔΕ	42		47
ACR70	Μήνας 3	6	15*		20***
	Μήνας 6	ΔΕ	22		29
ORAL Sync: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο + DMARD(s) N = 158	5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως + DMARD(s) N = 312		10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως + DMARD(s) N = 315
ACR20	Μήνας 3	27	56***		63***
	Μήνας 6	31	53***		57***
	Μήνας 12	ΔΕ	51		56
ACR50	Μήνας 3	9	27***		33***
	Μήνας 6	13	34***		36***
	Μήνας 12	ΔΕ	33		42
ACR70	Μήνας 3	2	8**		14***
	Μήνας 6	3	13***		16***
	Μήνας 12	ΔΕ	19		25
ORAL Standard: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμη δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη		Αδαλιμουμάμη 40 mg QOW + Μεθοτρεξάτη
ACR20		N = 105	5 mg N = 19 8	10 mg N = 197	N = 199
	Μήνας 3	26	59***	57***	56***
	Μήνας 6	28	51***	51***	46**
	Μήνας 12	ΔΕ	48	49	48

ACR50	Μήνας 3	7	33***	27***	24***
	Μήνας 6	12	36***	34***	27**
	Μήνας 12	ΔΕ	36	36	33
ACR70	Μήνας 3	2	12**	15***	9*
	Μήνας 6	2	19***	21***	9*
	Μήνας 12	ΔΕ	22	23	17
ORAL Scan: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N = 156	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 316	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 309	
ACR20	Μήνας 3	27	55***	66***	
	Μήνας 6	25	50***	62***	
	Μήνας 12	ΔΕ	47	55	
	Μήνας 24	ΔΕ	40	50	
ACR50	Μήνας 3	8	28***	36***	
	Μήνας 6	8	32***	44***	
	Μήνας 12	ΔΕ	32	39	
	Μήνας 24	ΔΕ	28	40	
ACR70	Μήνας 3	3	10**	17***	
	Μήνας 6	1	14***	22***	
	Μήνας 12	ΔΕ	18	27	
	Μήνας 24	ΔΕ	17	26	
ORAL Step: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N = 132	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 133	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 134	
ACR20	Μήνας 3	24	41*	48***	
	Μήνας 6	ΔΕ	51	54	
ACR50	Μήνας 3	8	26***	28***	
	Μήνας 6	ΔΕ	37	30	
ACR70	Μήνας 3	2	14***	10*	
	Μήνας 6	ΔΕ	16	16	
ORAL Start: Χωρίς προηγούμενη λήψη Μεθοτρεξάτης					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Μεθοτρεξάτη N = 184	Μονοθεραπεία με 5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N = 370	Μονοθεραπεία με 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N = 394	
ACR20	Μήνας 3	52	69***	77***	
	Μήνας 6	51	71***	75***	
	Μήνας 12	51	67**	71***	
	Μήνας 24	42	63***	64***	
ACR50	Μήνας 3	20	40***	49***	
	Μήνας 6	27	46***	56***	
	Μήνας 12	33	49**	55***	
	Μήνας 24	28	48***	49***	
ACR70	Μήνας 3	5	20***	26***	
	Μήνας 6	12	25***	37***	

	Μήνας 12	15	28**	38***
	Μήνας 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη				
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N=384	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=376	Αδαλιμουμάμπη + Μεθοτρεξάτη N=386
ACR20	Μήνας 3	62,50	70,48†	69,17
	Μήνας 6	62,84	73,14†	70,98
	Μήνας 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Μήνας 3	31,51	40,96†	37,31
	Μήνας 6	38,28	46,01†	43,78
	Μήνας 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Μήνας 3	13,54	19,41†	14,51
	Μήνας 6	18,23	25,00†	20,73
	Μήνας 12	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

***p < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου (έναντι Μεθοτρεξάτης για την ORAL Start),

†p<0,05 – 5 mg τοφασιτινίμπης + MTX έναντι 5 mg τοφασιτινίμπης για την ORAL Strategy, (φυσιολογικές τιμές p χωρίς προσαρμογή πολλαπλών συγκρίσεων)

QOW=κάθε δύο εβδομάδες, N=αριθμός ατόμων που αναλύθηκαν, ACR20/50/70=βελτίωση κατά ≥ 20, 50, 70% βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται. MTX=μεθοτρεξάτη

Ανταπόκριση DAS28-4(TKE)

Οι ασθενείς στις μελέτες φάσης 3 είχαν μέση Βαθμολογία Δραστηριότητας Νόσου (DAS28-4[TKE]) 6,1 - 6,7 κατά την έναρξη. Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις της DAS28-4(TKE) από την έναρξη (μέση βελτίωση) της τάξης του 1,8 – 2,0 και 1,9 – 2,2 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόσεις 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (0,7 – 1,1) κατά τον μήνα 3. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση DAS28 (DAS28-4(TKE) < 2,6) στην ORAL Step, την ORAL Sync και την ORAL Standard παρουσιάζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Αριθμός (%) ατόμων που πέτυχαν ύφεση DAS28-4(TKE) < 2,6 τους μήνες 3 και 6

	Χρονικό σημείο	N	%
ORAL Step: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF			
5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 3	133	6
10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 3	134	8*
Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 3	132	2
ORAL Sync: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD			
5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως	Μήνας 6	312	8*
10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως	Μήνας 6	315	11***
Εικονικό φάρμακο	Μήνας 6	158	3
ORAL Standard: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη			
5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 6	198	6*
10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 6	197	11***

Αδαλιμουμάμπη 40 mg SC QOW + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 6	199	6*
Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 6	105	1

*p <0,05, ***p<0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου, SC= υποδόρια, QOW= κάθε δύο εβδομάδες, N= αριθμός ατόμων που αναλύθηκαν, DAS28= Κλίμακα Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, TKE=Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών.

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη ORAL Scan και ORAL Start, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε με τη μέση μεταβολή από την έναρξη στην mTSS και στις συνιστώσες της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος (Joint Space Narrowing, JSN), κατά τους μήνες 6 και 12.

Στη μελέτη ORAL Scan, η τοφασιτινίμπη σε δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως συν μεθοτρεξάτη υποβάθρου προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν μεθοτρεξάτη κατά τους μήνες 6 και 12. Όταν χορηγήθηκε σε δόση 5 mg δύο φορές ημερησίως, η τοφασιτινίμπη συν μεθοτρεξάτη παρουσίασε παρόμοιες επιδράσεις στη μέση εξέλιξη της δομικής βλάβης (όχι στατιστικά σημαντικές). Η ανάλυση των βαθμολογιών διάβρωσης και JSN ήταν σύμφωνη με τα συνολικά αποτελέσματα.

Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν μεθοτρεξάτη, το 78% των ασθενών δεν παρουσίασε καθόλου ακτινολογική εξέλιξη (μεταβολή της βαθμολογίας mTSS μικρότερη από ή ίση με 0,5) κατά τον μήνα 6 συγκριτικά με το 89% και το 87% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 5 ή 10 mg τοφασιτινίμπης (συν μεθοτρεξάτη) δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα (που ήταν και στις δύο δόσεις σημαντική σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου συν μεθοτρεξάτη).

Στη μελέτη ORAL Start, η μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη κατά τους μήνες 6 και 12, όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 12, η οποία επίσης διατηρήθηκε κατά τον μήνα 24. Οι αναλύσεις των βαθμολογιών διάβρωσης και JSN ήταν σύμφωνες με τα συνολικά αποτελέσματα.

Στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, το 70% των ασθενών δεν παρουσίασαν καθόλου ακτινολογική εξέλιξη κατά τον μήνα 6 συγκριτικά με το 83% και το 90% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 5 ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα, που ήταν και στις δύο δόσεις σημαντική σε σχέση με την ομάδα της μεθοτρεξάτης.

Πίνακας 12: Ακτινολογικές μεταβολές κατά τους μήνες 6 και 12

	ORAL Scan: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη				
	Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N=139 Μέση τιμή (SD) ^a	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=277 Μέση τιμή (SD) ^a	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^b (CI)	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=290 Μέση τιμή (SD) ^a	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^b (CI)
mTSS ^γ					
Αρχική τιμή	33 (42) 0,5 (2,0)	31 (48) 0,1 (1,7)	- -0,3 (-0,7, 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0)	- -0,4 (-0,8, 0,0)
Μήνας 6	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3, 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5, -0,2)
Μήνας 12					

	ORAL Start: Χωρίς προηγούμενη λήψη Μεθοτρεξάτης				
	Μεθοτρεξάτη N=168 Μέση τιμή (SD)^α	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N=344 Μέση τιμή (SD)^α	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως Μέση διαφορά από την Μεθοτρεξάτη^δ (CI)	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N=368 Μέση τιμή (SD)^α	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως Μέση διαφορά από την Μεθοτρεξάτη^δ (CI)
mTSSγ Αρχική τιμή	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Μήνας 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0, -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2, -0,4)
Μήνας 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)

^α SD = Τυπική Απόκλιση

^β Διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων της τοφασιτινίμπης μείον του εικονικού φαρμάκου (95% CI = 95% διάστημα εμπιστοσύνης)

^γ Τα δεδομένα για τον μήνα 6 και τον μήνα 12 είναι η μέση μεταβολή από την έναρξη

^δ Διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων της τοφασιτινίμπης μείον της μεθοτρεξάτης (95% CI = 95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Ανταπόκριση της σωματικής λειτουργίας και εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία

Η τοφασιτινίμπη, μεμονωμένο ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρουσιάσει βελτιώσεις στη σωματική λειτουργία, όπως μετράται από τον δείκτη HAQ-DI. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική λειτουργία σε σχέση με την έναρξη, συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο κατά τον μήνα 3 (Μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard και ORAL Step) και τον μήνα 6 (Μελέτες ORAL Sync και ORAL Standard). Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 5 ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική λειτουργία συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ήδη από την εβδομάδα 2, στις μελέτες ORAL Solo και ORAL Sync. Οι μεταβολές από την έναρξη του δείκτη HAQ-DI στις μελέτες ORAL Standard, ORAL Step και ORAL Sync παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Μέση μεταβολή LS από την έναρξη στον δείκτη HAQ-DI στον μήνα 3

	Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	40 mg Αδαλιμουμάμπης QOW + Μεθοτρεξάτη
ORAL Standard: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη				
	N=96	N=185	N=183	N=188
	-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF				
	N=118	N=117	N=125	ΔΕ
	-0,18	-0,43***	-0,46***	ΔΕ
Εικονικό φάρμακο + DMARD(s)		5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + DMARD(s)	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + DMARD(s)	
ORAL Sync: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD				

N=147	N=292	N=292	ΔΕ
-0,21	-0,46***	-0,56***	ΔΕ

*** $p < 0,0001$, τοφασιτινίμη έναντι εικονικού φαρμάκου + Μεθοτρεξάτη, LS = ελάχιστα τετράγωνα, N = αριθμός ασθενών, QOW = κάθε δύο εβδομάδες, ΔΕ = δεν εφαρμόζεται, HAQ-DI = Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε από τη Σύντομη Φόρμα Έρευνας Υγείας (SF-36). Οι ασθενείς που έλαβαν είτε 5 είτε 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με την έναρξη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στους 8 τομείς, καθώς επίσης και στις βαθμολογίες της Σύνοψης της Σωματικής Συνιστώσας και της Σύνοψης της Νοητικής Συνιστώσας κατά τον μήνα 3 στις μελέτες ORAL Solo, ORAL Scan και ORAL Step. Στη μελέτη ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις στη φόρμα SF-36 διατηρήθηκαν έως 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Η βελτίωση όσον αφορά την κόπωση αξιολογήθηκε από την Κλίμακα Λειτουργικής Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη Θεραπεία Χρόνιας Νόσου - Κόπωση (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) κατά τον μήνα 3, σε όλες τις μελέτες. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 ή 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη, όσον αφορά την κόπωση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και στις 5 μελέτες. Στις μελέτες ORAL Standard και ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις της κλίμακας FACIT-F διατηρήθηκαν έως και 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Η βελτίωση στον ύπνο αξιολογήθηκε με χρήση των Sleep Problems Index I and II summary scales του εργαλείου ιατρικής έκβασης μελέτης ύπνου (Medical Outcomes Study Sleep, MOS-Sleep) κατά τον μήνα 3 σε όλες τις μελέτες. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 ή 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη και στις δύο κλίμακες, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις μελέτες ORAL Sync, ORAL Standard και ORAL Scan. Στις μελέτες ORAL Standard και ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις και στις δύο κλίμακες διατηρήθηκαν έως 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Διάρκεια των κλινικών ανταποκρίσεων

Η διάρκεια της επίδρασης αξιολογήθηκε βάσει των ποσοστών ανταπόκρισης ACR20, ACR50, ACR70 σε μελέτες διάρκειας έως και δύο ετών. Οι αλλαγές στον μέσο δείκτη HAQ-DI και στη DAS28-4 (TKE) διατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμη, έως τη λήξη των μελετών.

Ενδείξεις διατήρησης της αποτελεσματικότητας με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη για έως και 5 έτη παρέχονται επίσης από τα δεδομένα μιας τυχαιοποιημένης, μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και μίας ολοκληρωμένης μελέτης ανοικτής επισημάνσης, μακροχρόνιας παρακολούθησης έως και 8 ετών.

Ελεγχόμενα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας

Η μελέτη ORAL Surveillance (A3921133) ήταν μια μεγάλη (N=4362), τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (ως παράγοντες ΚΑ κινδύνου ορίζονται οι εξής: νυν καπνιστής, διάγνωση υπέρτασης, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό πρόωρης στεφανιαίας νόσου, ιστορικό στεφανιαίας νόσου συμπεριλαμβανομένου ιστορικού επέμβασης επαναγγείωσης, επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων με μόσχευμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή, ασταθής στηθάγχη, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και παρουσία εξωαρθρικής νόσου που σχετίζεται με τη ΡΑ, π.χ. οζίδια, σύνδρομο Sjögren, αναιμία χρόνιας νόσου, πνευμονικές εκδηλώσεις). Η πλειονότητα (περισσότεροι από 90%) των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη οι οποίοι ήταν νυν ή πρώην καπνιστές είχαν διάρκεια καπνίσματος μεγαλύτερη των 10 ετών και διάμεση τιμή ετών καπνίσματος 35,0 και 39,0, αντίστοιχα. Οι

ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν σταθερή δόση μεθοτρεξάτης κατά την έναρξη της μελέτης. Υπήρχε δυνατότητα για προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ανοικτή λήψη τοφασιτινίμπης 10 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμπης 5 mg δύο φορές ημερησίως ή ενός αναστολέα του TNF (ο αναστολέας του TNF ήταν είτε ετανερεσέπη 50 mg μία φορά την εβδομάδα είτε αδαλιμουμάμπη 40 mg κάθε δύο εβδομάδες) σε αναλογία 1:1:1. Τα συνοδά πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν οι αξιολογούμενες κακοήθειες εκτός του NMSC και τα αξιολογούμενα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (major adverse cardiovascular events, MACE). Η αθροιστική επίπτωση και η στατιστική αξιολόγηση των τελικών σημείων έγιναν με τυφλή διαδικασία. Η μελέτη ήταν μια μελέτη που η ισχύς της εξαρτάται από τα συμβάντα και επίσης απαιτούσε την παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 χρόνια. Η θεραπεία της μελέτης με 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως είχε διακοπεί και οι ασθενείς μετέβησαν σε 5 mg δύο φορές ημερησίως, λόγω δοσοεξαρτώμενων προειδοποιητικών ενδείξεων συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ). Για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με τοφασιτινίμπη 10 mg δύο φορές ημερησίως, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν πριν και μετά τη μεταβολή της δόσης αναλύθηκαν στην αρχική τυχαιοποιημένη ομάδα θεραπείας τους.

Στη μελέτη δεν επιτεύχθηκε το κριτήριο μη κατωτερότητας για την κύρια σύγκριση των δύο δόσεων τοφασιτινίμπης συνδυαστικά με τον αναστολέα του TNF, καθώς το ανώτατο όριο του 95% CI για τον HR υπερέβη το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας 1,8 για αξιολογούμενα MACE και αξιολογούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του NMSC.

Τα αποτελέσματα για τα αξιολογούμενα MACE, τις αξιολογούμενες κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC και επιλεγμένα άλλα συμβάντα παρέχονται παρακάτω.

MACE (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου) και φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμπη παρατηρήθηκε αύξηση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου συγκριτικά με τον αναστολέα του TNF. Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση των συμβάντων ΦΘΕ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμπη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 14: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για MACE, έμφραγμα του μυοκαρδίου και φλεβική θρομβοεμβολή

	Τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμπη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^α	Συνολικά η τοφασιτινίμπη ^β	Αναστολέας του TNF (TNFi)
MACE^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Θανατηφόρο ΕΜ^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	0,00 (0,00, άπειρ.)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Μη θανατηφόρο ΕΜ^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
ΦΘΕ^δ				

	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^α	Συνολικά η τοφαστινίμη ^β	Αναστολέας του TNF (TNFi)
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
ΠΕ^δ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) έναντι TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
ΕΒΦΘ^δ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^α Η ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^β Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

^γ Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 60 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^δ Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

Συντομογραφίες: MACE = μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα, EM = έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΦΘΕ = φλεβική θρομβοεμβολή, ΠΕ = πνευμονική εμβολή, ΕΒΦΘ = εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη, άπειρ. = άπειρο

Οι ακόλουθοι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση EM (θανατηφόρου και μη θανατηφόρου) προσδιορίστηκαν με τη χρήση πολυμεταβλητού μοντέλου Cox με επιλογή προς τα πίσω: ηλικία ≥ 65 ετών, άνδρες, νυν ή πρώην καπνιστές, ιστορικό διαβήτη και ιστορικό στεφανιαίας νόσου (το οποίο περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσο, σταθερή στηθάγχη ή επεμβάσεις στεφανιαίων αγγείων) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κακοήθειες

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφαστινίμη παρατηρήθηκε αύξηση των κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, ιδιαίτερα καρκίνος του πνεύμονα, λέμφωμα και αύξηση του NMSC, συγκριτικά με τον αναστολέα του TNF.

Πίνακας 15: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για κακοήθειες^α

	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^β	Συνολικά η τοφαστινίμη ^γ	Αναστολέας του TNF (TNFi)
Κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Καρκίνος του πνεύμονα				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Λέμφωμα				

	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^β	Συνολικά η τοφαστινίμη ^γ	Αναστολέας του TNF (TNFi)
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^α Για κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC, του καρκίνου του πνεύμονα και του λεμφώματος, βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή μετά από τη διακοπή της θεραπείας και μέχρι το τέλος της μελέτης. Για τον NMSC βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^β Η ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^γ Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

Συντομογραφίες: NMSC = μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη s

Οι ακόλουθοι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, προσδιορίστηκαν με τη χρήση ενός πολυμεταβλητού μοντέλου Cox με επιλογή προς τα πίσω: ηλικία ≥65 ετών και ή νυν ή πρώην καπνιστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Θνησιμότητα

Παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφαστινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF. Η θνησιμότητα οφειλόταν κυρίως σε καρδιαγγειακά συμβάντα, λοιμώξεις και κακοήθειες.

Πίνακας 16: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για θνησιμότητα^α

	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^β	Συνολικά η τοφαστινίμη ^γ	Αναστολέας του TNF (TNFi)
Θνησιμότητα (από οποιαδήποτε αιτιολογία)				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
Θανατηφόρες λοιμώξεις				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,07, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	
Θανατηφόρα ΚΑ συμβάντα				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
Θανατηφόρες κακοήθειες				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
HR (95% CI) έναντι TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, άπειρ.)	2,53 (0,30, 21,64)	

^α Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^β Η ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^γ Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

Συντομογραφίες: TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη, KA = καρδιαγγειακά, άπειρ. = άπειρο

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμης αξιολογήθηκαν σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 διογκωμένες και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις). Οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να έχουν ενεργή κατά πλάκας ψωρίαση κατά την επίσκεψη διαλογής. Και για τις δύο μελέτες, τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης ACR20 και η μεταβολή του HAQ-DI από την έναρξη, κατά τον μήνα 3.

Η μελέτη PsA-I (OPAL BROADEN) αξιολόγησε 422 ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση (λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή μη ανεκτικότητας) σε ένα csDMARD (μεθοτρεξάτη για το 92,7% των ασθενών). Το 32,7% των ασθενών σε αυτήν τη μελέτη είχε προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση σε > 1 csDMARD ή σε 1 csDMARD και ένα στοχευμένο συνθετικό DMARD (tsDMARD). Στη μελέτη OPAL BROADEN, δεν επιτρεπόταν η προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του TNF. Όλοι οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να λάβουν 1 συγχρηγούμενο csDMARD. Το 83,9% των ασθενών έλαβε παράλληλα μεθοτρεξάτη, το 9,5% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα σουλφασαλαζίνη και το 5,7% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα λεφλουνομίδη. Η διάμεση διάρκεια της νόσου της ψωριασικής αρθρίτιδας ήταν 3,8 έτη. Κατά την έναρξη, το 79,9% και το 56,2% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη τοφασιτινίμης έλαβαν 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως για 12 μήνες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου μετέβησαν, με τυφλοποιημένο τρόπο, κατά τον μήνα 3 σε θεραπεία είτε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και έλαβαν θεραπεία μέχρι τον μήνα 12. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη αδαλιμουμάμης (σκέλος ελέγχου με δραστικό φάρμακο) έλαβαν 40 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες για 12 μήνες.

Η μελέτη PsA-II (OPAL BEYOND) αξιολόγησε 394 ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει έναν αναστολέα του TNF λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή μη ανεκτικότητας. Το 36,0% είχε παρουσιάσει προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση σε > 1 βιολογικό DMARD. Όλοι οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να λάβουν 1 συγχρηγούμενο csDMARD. Το 71,6% των ασθενών έλαβε παράλληλα μεθοτρεξάτη, το 15,7% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα σουλφασαλαζίνη και το 8,6% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα λεφλουνομίδη. Η διάμεση διάρκεια της νόσου της ψωριασικής αρθρίτιδας ήταν 7,5 έτη. Κατά την έναρξη, το 80,7% και το 49,2% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη τοφασιτινίμης έλαβαν 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου μετέβησαν, με τυφλοποιημένο τρόπο, κατά τον μήνα 3 στη θεραπεία είτε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και έλαβαν θεραπεία μέχρι τον μήνα 6.

Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με την τοφασιτινίμη είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις σε ορισμένα σημεία και συμπτώματα της ψωριασικής αρθρίτιδας, όπως αξιολογήθηκε από τα κριτήρια ανταπόκρισης ACR20, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τον μήνα 3. Τα αποτελέσματα που αφορούν την αποτελεσματικότητα για τα σημαντικά καταληκτικά σημεία που αξιολογήθηκαν εμφανίζονται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 17:Ποσοστό (%) ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα που πέτυχε κλινική ανταπόκριση και μέση μεταβολή από την έναρξη στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND

	Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατικό συνθετικό DMARD ^a (δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNFi)			Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^γ	
Ομάδα θεραπείας	Εικονικό ή φάρμακο	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Αδαλιμουμάμη 40 mg SC q2W	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Μήνας 3	33%	50% ^{δ,*}	52% [*]	24%	50% ^{δ,***}
Μήνας 6	ΔΕ	59%	64%	ΔΕ	60%
Μήνας 12	ΔΕ	68%	60%	-	-
ACR50					
Μήνας 3	10%	28% ^{ε,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{ε,*}
Μήνας 6	ΔΕ	38%	42%	ΔΕ	38%
Μήνας 12	ΔΕ	45%	41%	-	-
ACR70					
Μήνας 3	5%	17% ^{ε,*}	19% [*]	10%	17%
Μήνας 6	ΔΕ	18%	30%	ΔΕ	21%
Μήνας 12	ΔΕ	23%	29%	-	-
ΔLEI ^{στ}					
Μήνας 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Μήνας 6	ΔΕ	-1,3	-1,3	ΔΕ	-1,5
Μήνας 12	ΔΕ	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^{στ}					
Μήνας 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Μήνας 6	ΔΕ	-5,2	-5,4	ΔΕ	-6,0
Μήνας 12	ΔΕ	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^ζ					
Μήνας 3	15%	43% ^{δ,***}	39% ^{**}	14%	21%
Μήνας 6	ΔΕ	46%	55%	ΔΕ	34%
Μήνας 12	ΔΕ	56%	56%	-	-

* Ονομαστικό $p \leq 0,05$, ** ονομαστικό $p < 0,001$, *** ονομαστικό $p < 0,0001$ για τη δραστική θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τον μήνα 3.

Συντμήσεις: BSA=εμβαδόν επιφανείας σώματος, ΔLEI=μεταβολή του δείκτη ενθεσιτίδας Leeds από την έναρξη, ΔDSS=μεταβολή της βαθμολογίας βαρύτητας δακτυλίτιδας από την έναρξη, ACR20/50/70=βελτίωση κατά $\geq 20\%$, 50% , 70% βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, csDMARD=συμβατικό, συνθετικό τροποποιητικό της νόσου, αντιρρευματικό φάρμακο, N=αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται, καθώς δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετά τον Μήνα 3, λόγω της μετάβασης από εικονικό φάρμακο σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, SC q2w=υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, PASI=δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης, PASI75= $\geq 75\%$ βελτίωση του δείκτη PASI.

^a Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 csDMARD λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^b Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 TNFi λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^γ Η μελέτη OPAL BEYOND είχε διάρκεια 6 μηνών.

^δ Πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα γενικά σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

^ε Πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα εντός της οικογένειας ACR (ACR50 και ACR70) σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

^{στ} Για ασθενείς με βαθμολογία έναρξης > 0 .

	Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατικό συνθετικό DMARD ^a (δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNFi)			Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^γ	
Ομάδα θεραπείας	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Αδαλιμουμάμπη 40 mg SC q2W	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως

^ζ Για ασθενείς με BSA $\geq 3\%$ και PASI > 0 κατά την έναρξη.

Τόσο οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με αναστολέα TNF όσο και οι ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα TNF και έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR20, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τον μήνα 3. Κατά την εξέταση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, της δραστηριότητας της νόσου κατά την έναρξη και του υποτύπου της ψωριασικής αρθρίτιδας δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην ανταπόκριση στην τοφασιτινίμπη. Ο αριθμός των ασθενών με βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans) ή συμμετοχή του αξονικού σκελετού ήταν πολύ μικρός για να επιτρέψει ουσιαστική αξιολόγηση. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης ACR20 με την τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως και στις δύο μελέτες ακόμη και από την εβδομάδα 2 (πρώτη αξιολόγηση μετά την έναρξη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη OPAL BROADEN, επιτεύχθηκε ανταπόκριση της ελάχιστης δραστηριότητας της νόσου (Minimal Disease Activity, MDA) κατά 26,2%, 25,5% και 6,7% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως, αδαλιμουμάμπη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (διαφορά θεραπείας με τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως από το εικονικό φάρμακο 19,5% [95% CI: 9,9, 29,1]) κατά τον μήνα 3. Στη μελέτη OPAL BEYOND, MDA επιτεύχθηκε από το 22,9% και 14,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, η τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως δεν πέτυχε ονομαστική στατιστική σημαντικότητα (διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο 8,4% [95% CI: -1,0, 17,8] κατά τον μήνα 3).

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη OPAL BROADEN, η εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε ακτινογραφικά χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά τον van der Heijde Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και το ποσοστό των ασθενών με ακτινολογική εξέλιξη (αύξηση της mTSS από την έναρξη μεγαλύτερη από 0,5) αξιολογήθηκε κατά τον μήνα 12. Κατά τον μήνα 12, 96% και 98% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως και αδαλιμουμάμπη 40 mg υποδόρια κάθε 2 εβδομάδες, αντίστοιχα, δεν είχαν ακτινολογική εξέλιξη (αύξηση της mTSS από την έναρξη χαμηλότερη από ή ίση με 0,5).

Σωματική λειτουργία και ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Η βελτίωση της σωματικής λειτουργίας μετρήθηκε από τον δείκτη HAQ-DI. Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p \leq 0,05$) από την έναρξη στη σωματική λειτουργία, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά τον μήνα 3 (βλ. Πίνακα 18).

Πίνακας 18: Μεταβολή από την έναρξη στον δείκτη HAQ-DI στις μελέτες για την Ψωριασική

Αρθρίτιδα OPAL BROADEN και OPAL BEYOND

	Μέση μεταβολή των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη στον δείκτη HAQ-DI				
	Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ^α σε συμβατικό συνθετικό DMARD (δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNFi)			Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση στο TNFi ^β	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Ομάδα θεραπείας	Εικονικό φάρμακο	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Αδαλιμουμάμη 40 mg SC q2W	Εικονικό φάρμακο	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως
N	104	107	106	131	129
Μήνας 3	-0,18	-0,35 ^{γ,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{γ,***}
Μήνας 6	ΔΕ	-0,45	-0,43	ΔΕ	-0,44
Μήνας 12	ΔΕ	-0,54	-0,45	ΔΕ	ΔΕ

* Ονομαστικό $p \leq 0,05$, *** Ονομαστικό $p < 0,0001$ για τη δραστική θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τον μήνα 3.

Συντμήσεις: DMARD=τροποποιητικό της νόσου, αντιρρευματικό φάρμακο, HAQ-DI=Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας, N=συνολικός αριθμός ασθενών στη στατιστική ανάλυση, SC q2w=υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

^α Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα συμβατικό, συνθετικό DMARD (csDMARD) λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^β Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF (TNFi) λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^γ Πέτυχαν στατιστική σημασία γενικά σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

Το ποσοστό ανταπόκρισης HAQ-DI (ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση από την έναρξη $\geq 0,35$) κατά τον μήνα 3 στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND ήταν 53% και 50%, αντίστοιχα σε ασθενείς που λάμβαναν τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, 31% και 28%, αντίστοιχα σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και 53% σε ασθενείς που λάμβαναν αδαλιμουμάμη 40 mg υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (μόνο μελέτη OPAL BROADEN).

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε με τη φόρμα SF-36v2, η κόπωση αξιολογήθηκε από τον δείκτη FACIT-F. Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στον τομέα της σωματικής λειτουργίας της SF-36v2, στη βαθμολογία της σύνοψης της σωματικής συνιστώσας της SF-36v2 και στις βαθμολογίες της κλίμακας FACIT-F κατά τον μήνα 3 στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND (ονομαστικό $p \leq 0,05$). Οι βελτιώσεις από την έναρξη στην SF-36v2 και την κλίμακα FACIT-F διατηρήθηκαν έως τον μήνα 6 (OPAL BROADEN και OPAL BEYOND) και τον μήνα 12 (OPAL BROADEN).

Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση στον πόνο λόγω αρθρίτιδας (όπως μετράται σε οπτική αναλογική κλίμακα 0-100) από την έναρξη κατά την εβδομάδα 2 (πρώτη αξιολόγηση μετά την έναρξη) έως τον μήνα 3, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND (ονομαστικό $p \leq 0,05$).

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της τοφαστινίμης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας συμπεριέλαβε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή επιβεβαίωσης (Μελέτη AS-I). Η Μελέτη AS-I ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή θεραπείας 48 εβδομάδων σε 269 ενήλικες ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα) σε τουλάχιστον 2 μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία με τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες τυφλής θεραπείας και, στη συνέχεια, έγινε μετάβαση όλων σε 5 mg τοφαστινίμης δύο φορές ημερησίως για 32 εβδομάδες επιπλέον. Οι ασθενείς είχαν ενεργή

νόσο όπως ορίζεται από δείκτη ενεργότητας αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) και δείκτη ραχιαλγίας (BASDAI ερώτημα 2) μεγαλύτερο ή ίσο με 4 παρά τη θεραπεία με μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID), κορτικοστεροειδές ή DMARD.

Περίπου 7% και 21% των ασθενών χρησιμοποίησαν συγχωρηγούμενη μεθοτρεξάτη ή σουλφασαλαζίνη, αντίστοιχα, από την Έναρξη έως την Εβδομάδα 16. Στους ασθενείς επιτράπηκε να λάβουν μια σταθερή χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών από του στόματος (έλαβε 8,6%) και/ή NSAID (έλαβε 81,8%) από την Έναρξη έως την Εβδομάδα 48. Είκοσι δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε 1 ή 2 αναστολείς TNF. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ASAS20 την Εβδομάδα 16.

Κλινική ανταπόκριση

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στην ASAS20 και ανταποκρίσεις ASAS40 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 19). Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 16 έως την Εβδομάδα 48 στους ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Πίνακας 19: Ανταποκρίσεις ASAS20 και ASAS40 την Εβδομάδα 16, Μελέτη AS-I

	Εικονικό φάρμακο (N=136)	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=133)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Ανταπόκριση ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Ανταπόκριση ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* ελεγχόμενο για σφάλμα τύπου I.

** p<0,0001.

Η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης καταδείχθηκε σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν bDMARD και σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF αναστολείς (IR)/ασθενείς που είχαν λάβει bDMARD (Μη IR) (Πίνακας 20).

Πίνακας 20. Ανταποκρίσεις ASAS20 και ASAS40 (%) σύμφωνα με το Ιστορικό θεραπείας την Εβδομάδα 16, Μελέτη AS-I

Ιστορικό προηγούμενων θεραπειών	Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας					
	ASAS20			ASAS40		
	Εικονικό φάρμακο N	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως N	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	Εικονικό φάρμακο N	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως N	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Χωρίς λήψη bDMARD στο παρελθόν	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
Χρήση TNFi-IR ή bDMARD (μη IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = Μια βελτίωση από την Έναρξη $\geq 20\%$ και αύξηση ≥ 1 μονάδας σε τουλάχιστον 3 τομείς σε μια κλίμακα 0 έως 10 και καμία επιδείνωση $\geq 20\%$ και ≥ 1 μονάδα στον υπολειπόμενο τομέα, ASAS40 = Μια βελτίωση από την Έναρξη $\geq 40\%$ και ≥ 2 μονάδων σε τουλάχιστον 3 τομείς σε μια κλίμακα 0 έως 10 και καμία απολύτως επιδείνωση στον υπολειπόμενο τομέα, bDMARD = βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Μη IR = μη ανεπαρκής ανταπόκριση, TNFi-IR = ανεπαρκής ανταπόκριση στον αναστολέα παράγοντα νέκρωσης όγκου.

Οι βελτιώσεις στους παράγοντες της ανταπόκρισης ASAS και στις άλλες μεθόδους μέτρησης της ενεργότητας της νόσου ήταν υψηλότερες σε όσους έλαβαν 5 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 όπως φαίνεται στον Πίνακα 21. Οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν από την

Εβδομάδα 16 έως την Εβδομάδα 48 στους ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Πίνακας 21: Παράγοντες ASAS και άλλες μέθοδοι μέτρησης της δραστηριότητας της νόσου την Εβδομάδα 16, Μελέτη AS-I

	Εικονικό φάρμακο (N=136)		Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=133)		
	Έναρξη (μέση τιμή)	Εβδομάδα 16 (Μεταβολή LSM από την Έναρξη)	Έναρξη (μέση τιμή)	Εβδομάδα 16 (Μεταβολή LSM από την Έναρξη)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Παράγοντες ASAS					
– Γενική αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου από τον ασθενή (0-10) ^{α,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Ολική ραχιαλγία (0-10) ^{α,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{β,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
– Φλεγμονή (0-10) ^{γ,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
Κλίμακα BASDAI ^δ	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{ε,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP ^{στ,*} (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{ζ,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* ελεγχόμενο για σφάλμα τύπου I.

** p<0,0001.

^α Μετρούμενη σε αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης όπου 0 = μη ενεργή ή καθόλου πόνος, 10 = πολύ ενεργή ή πολύ έντονος πόνος.

^β Δείκτης Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index μετρούμενος σε αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης όπου 0 = εύκολο και 10 = αδύνατο.

^γ Η Φλεγμονή είναι η μέση τιμή δύο αυτοαξιολογήσεων ακαμψίας αναφερόμενων από τους ασθενείς στον δείκτη BASDAI.

^δ Συνολική βαθμολογία του δείκτη Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

^ε Δείκτης μετρολογίας Bath Ankylosing Spondylitis Metrology.

^{στ} C-αντιδραστική πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας.

^ζ Βαθμολογία ενεργότητας νόσου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας με C-αντιδραστική πρωτεΐνη.

LSM = μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων.

Άλλες εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχαν μεγαλύτερες βελτιώσεις από την έναρξη στην συνολική βαθμολογία της κλίμακας Ποιότητας Ζωής Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) (-4,0 έναντι -2,0) και της Κλίμακας Λειτουργικής Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη Θεραπεία Χρόνιας Νόσου - Κόπωση (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue, FACIT-F) (6,5 έναντι 3,1) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (p<0,001). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχαν σταθερά μεγαλύτερες βελτιώσεις από την έναρξη στον τομέα σύνοψης της σωματικής συνιστώσας (Physical Component Summary, PCS) της

Σύντομης φόρμας επισκόπησης της υγείας έκδοσης 2 (SF-36v2), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16.

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με υποβαθμολογία ενδοσκόπησης ≥ 2 και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό ≥ 1) αξιολογήθηκαν σε 3 πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες: 2 πανομοιότυπες μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1 και OCTAVE Induction 2) ακολουθούμενες από 1 μελέτη συντήρησης (OCTAVE Sustain). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον 1 συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών ή/και αναστολέα του TNF. Οι ταυτόχρονες σταθερές δόσεις αμινοσαλικυλικών και κορτικοστεροειδών από του στόματος (πρεδνιζόνη ή ισοδύναμη ημερήσια δόση έως και 25 mg) επιτρέπονταν, με απαραίτητη τη σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, μέχρι τη διακοπή τους, εντός 15 εβδομάδων από την ένταξη στη μελέτη συντήρησης. Η τοφασιτινίμη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (δηλαδή χωρίς ταυτόχρονη χρήση βιολογικών φαρμάκων και ανοσοκατασταλτικών) για ελκώδη κολίτιδα.

Ο Πίνακας 22 παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό και τα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των αντίστοιχων μελετών.

Πίνακας 22: Κλινικές μελέτες φάσης 3 της τοφασιτινίμης 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, σε ασθενείς με UC

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Ομάδες θεραπείας (αναλογία τυχαιοποίησης)	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως εικονικό φάρμακο (4:1)	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως εικονικό φάρμακο (4:1)	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως εικονικό φάρμακο (1:1:1)
Αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν	598	541	593
Διάρκεια της μελέτης	8 εβδομάδες	8 εβδομάδες	52 εβδομάδες
Πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Ύφεση	Ύφεση	Ύφεση
Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου	Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου	Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου Διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή μεταξύ των ασθενών που βρίσκονταν σε ύφεση κατά την έναρξη
Προηγούμενη αποτυχία TNFi	51,3%	52,1%	44,7%
Προηγούμενη αποτυχία κορτικοστεροειδών	74,9%	71,3%	75,0%
Προηγούμενη αποτυχία ανοσοκατασταλτικών	74,1%	69,5%	69,6%

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Χρήση κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη	45,5%	46,8%	50,3%

Συντομογραφίες: TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, UC=ελκώδης κολίτιδα.

Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτή μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (OCTAVE Open). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 1 από τις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1 ή OCTAVE Induction 2), αλλά δεν είχαν επιτύχει κλινική ανταπόκριση, ή οι ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν ή αποχώρησαν πρόωρα λόγω αποτυχίας της θεραπείας στη μελέτη συντήρησης (OCTAVE Sustain) ήταν κατάλληλοι για τη μελέτη OCTAVE Open. Οι ασθενείς από τη μελέτη OCTAVE Induction 1 ή OCTAVE Induction 2 οι οποίοι δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση μετά από 8 εβδομάδες στη μελέτη OCTAVE Open θα διέκοπταν τη συμμετοχή τους στη μελέτη OCTAVE Open. Επίσης, ήταν απαραίτητη η σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών κατά την ένταξη στη μελέτη OCTAVE Open.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας επαγωγής (OCTAVE Induction 1 και OCTAVE Induction 2)

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο των μελετών OCTAVE Induction 1 και OCTAVE Induction 2 ήταν το ποσοστό των ασθενών σε ύφεση κατά την εβδομάδα 8, ενώ το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου την εβδομάδα 8. Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (συνολική βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0. Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης 0 ή 1.

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχε ύφεση, βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου και κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 8 σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 23.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας που βασίστηκαν στις γνωματεύσεις των ενδοσκοπήσεων στα κέντρα της μελέτης ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα που βασίστηκαν στις κεντρικές γνωματεύσεις των ενδοσκοπήσεων.

Πίνακας 23: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 8 (μελέτες OCTAVE induction 1 και OCTAVE induction 2)

	Μελέτη OCTAVE induction 1			
	Κεντρική γνωμάτευση ενδοσκόπησης		Τοπική γνωμάτευση ενδοσκόπησης	
Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Ύφεση ^α	8,2%	18,5% [‡]	11,5%	24,8% [‡]
Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^β	15,6%	31,3% [†]	23,0%	42,4%*
Κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^γ	1,6%	6,7% [‡]	2,5%	10,9% [‡]
Κλινική ανταπόκριση ^δ	32,8%	59,9%*	34,4%	60,7%*
Μελέτη OCTAVE induction 2				

	Κεντρική γνωμάτευση ενδοσκοπικής		Τοπική γνωμάτευση ενδοσκοπικής	
Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Ύφεση ^α	3,6%	16,6% [†]	5,4%	20,7% [†]
Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^β	11,6%	28,4% [†]	15,2%	36,4%*
Κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^γ	1,8%	7,0% [‡]	0,0%	9,1% [‡]
Κλινική ανταπόκριση ^δ	28,6%	55,0%*	29,5%	58,0%*

* p < 0,0001, † p < 0,001, ‡ p < 0,05.

N=αριθμός ασθενών στην ομάδα ανάλυσης.

^α. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0.

^β. Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο: Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκοπικής Mayo 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος ή μη ενεργή νόσος) ή 1 (ερύθημα, μοτίβο μειωμένης αγγείωσης).

^γ. Ως κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκοπικής Mayo 0.

^δ. Ως κλινική ανταπόκριση ορίστηκε μια μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo κατά ≥ 3 βαθμούς και ≥ 30%, με συνδο μείωση στην υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό κατά ≥ 1 βαθμό ή απόλυτη υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0 ή 1.

Και στις δύο υποομάδες ασθενών, με ή χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων TNF, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχε ύφεση και βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου κατά την εβδομάδα 8 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η διαφορά της θεραπείας ήταν σύμφωνη μεταξύ των 2 υποομάδων (Πίνακας 24).

Πίνακας 24. Ποσοστό ασθενών που πληρούν τα πρωτογενή και βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 8 ανά υποομάδες θεραπείας με αναστολείς του TNF (Μελέτες OCTAVE induction 1 και OCTAVE induction 2, κεντρική γνωμάτευση ενδοσκοπικής)

Μελέτη OCTAVE induction 1		
Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο N = 122	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως N = 476
Ύφεση ^α		
Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^γ		
Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)

Μελέτη OCTAVE induction 2		
Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο N = 112	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως N = 429
Υφεση ^α		
Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^γ		
Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

TNF=παράγοντας νέκρωσης όγκων, N=αριθμός ασθενών στην ομάδα ανάλυσης.

^α Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (βαθμολογία Mayo $\leq$ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία $>$ 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0.

^β Συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του TNF

^γ Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος ή μη ενεργή νόσος) ή 1 (ερύθημα, μοτίβο μειωμένης αγγείωσης).

Ακόμη και από την εβδομάδα 2, τη νωρίτερη προγραμματισμένη επίσκεψη της μελέτης, καθώς και σε κάθε επίσκεψη από αυτό το σημείο και έπειτα, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της τοφαστινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως και του εικονικού φαρμάκου στην αλλαγή από την έναρξη στην αιμορραγία από το ορθό και στη συχνότητα των κενώσεων, καθώς και στη μερική βαθμολογία Mayo.

Συντήρηση (OCTAVE Sustain)

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν 8 εβδομάδες σε 1 από τις μελέτες επαγωγής και πέτυχαν κλινική ανταπόκριση τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στη μελέτη OCTAVE Sustain. 179 από τους 593 (30,2%) ασθενείς παρουσίασαν ύφεση κατά την έναρξη της μελέτης OCTAVE Sustain.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης OCTAVE Sustain ήταν το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ύφεση κατά την εβδομάδα 52. Τα 2 βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης κατά την εβδομάδα 52 και το ποσοστό των ασθενών με διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο στην εβδομάδα 24 όσο και στην εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών που παρουσίαζαν ύφεση κατά την έναρξη της μελέτης OCTAVE Sustain.

Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, τόσο στην ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως όσο και στην ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, πέτυχε τα παρακάτω καταληκτικά σημεία κατά την εβδομάδα 52, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο: ύφεση, βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου, κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου, διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης, ύφεση μεταξύ ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη, καθώς και διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25: Ποσοστό ασθενών που πληρούν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 (OCTAVE sustain)

Καταληκτικό σημείο	Κεντρική γνωμάτευση ενδοσκόπησης			Τοπική γνωμάτευση ενδοσκόπησης		
	Εικονικό φάρμακο N = 198	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως N = 198	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως N = 197	Εικονικό φάρμακο N = 198	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως N = 198	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως N = 197

Ύφεση ^α	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^β	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ^γ	4,0%	14,6%**	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*
Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης ^δ	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Ύφεση μεταξύ ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη ^{α, στ}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη ^{α, στ}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ^{α, ζ}	10,9%	27,7% [†]	27,6% [†]	13,9%	32,7% [†]	31,0% [†]

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,001$, $†p < 0,05$ για την τοφασιτινίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου.

N=αριθμός ασθενών στην ομάδα ανάλυσης.

^α. Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0.

^β. Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος ή μη ενεργή νόσος) ή 1 (ερύθημα, μοτίβο μειωμένης αγγείωσης).

^γ. Ως κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0.

^δ. Ως διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης ορίστηκε η μείωση της βαθμολογίας Mayo κατά την έναρξη της μελέτης επαγωγής (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) κατά ≥ 3 βαθμούς και $\geq 30\%$, με συνολικό μείωση στην υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό κατά ≥ 1 βαθμό ή υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0 ή 1. Οι ασθενείς θα έπρεπε να παρουσιάζουν κλινική ανταπόκριση κατά την έναρξη της μελέτης συντήρησης OCTAVE Sustain.

^ε. Ως διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή ορίστηκε η παρουσία ύφεσης χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την επίσκεψη τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52.

^{στ}. N=59 για το εικονικό φάρμακο, N=65 για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, N=55 για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως.

^ζ. N=101 για το εικονικό φάρμακο, N=101 για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, N=87 για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Και στις δύο υποομάδες ασθενών, με ή χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων TNF, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχε τα παρακάτω καταληκτικά σημεία κατά την εβδομάδα 52 της μελέτης OCTAVE Sustain, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο: ύφεση, βελτίωση της

ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ή διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη (Πίνακας 26). Αυτή η διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο ήταν σύμφωνη μεταξύ της τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και της τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως στην υποομάδα ασθενών χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων TNF. Στην υποομάδα ασθενών με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων TNF, η παρατηρούμενη διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως κατά 9,7 έως 16,7 ποσοστιαίες μονάδες στο πρωτογενές και στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 26: Ποσοστό ασθενών που πληρούν το πρωτογενές και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52 ανά υποομάδα θεραπείας με αναστολείς του TNF (Μελέτη OCTAVE sustain, κεντρική γνωμάτευση ενδοσκόπησης)

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο N = 198	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως N = 198	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως N = 197
Ύφεση^α			
Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου^γ			
Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή, τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52, μεταξύ των ασθενών με ύφεση κατά την έναρξη^δ			
Με προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
Χωρίς προηγούμενη αποτυχία των αναστολέων του TNF ^β	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)

TNF=παράγοντας νέκρωσης όγκων, N=αριθμός ασθενών στην ομάδα ανάλυσης.

^α. Ως ύφεση ορίστηκε η κλινική ύφεση (βαθμολογία Mayo ≤ 2 χωρίς επιμέρους υποβαθμολογία > 1) και υποβαθμολογία αιμορραγίας από το ορθό 0.

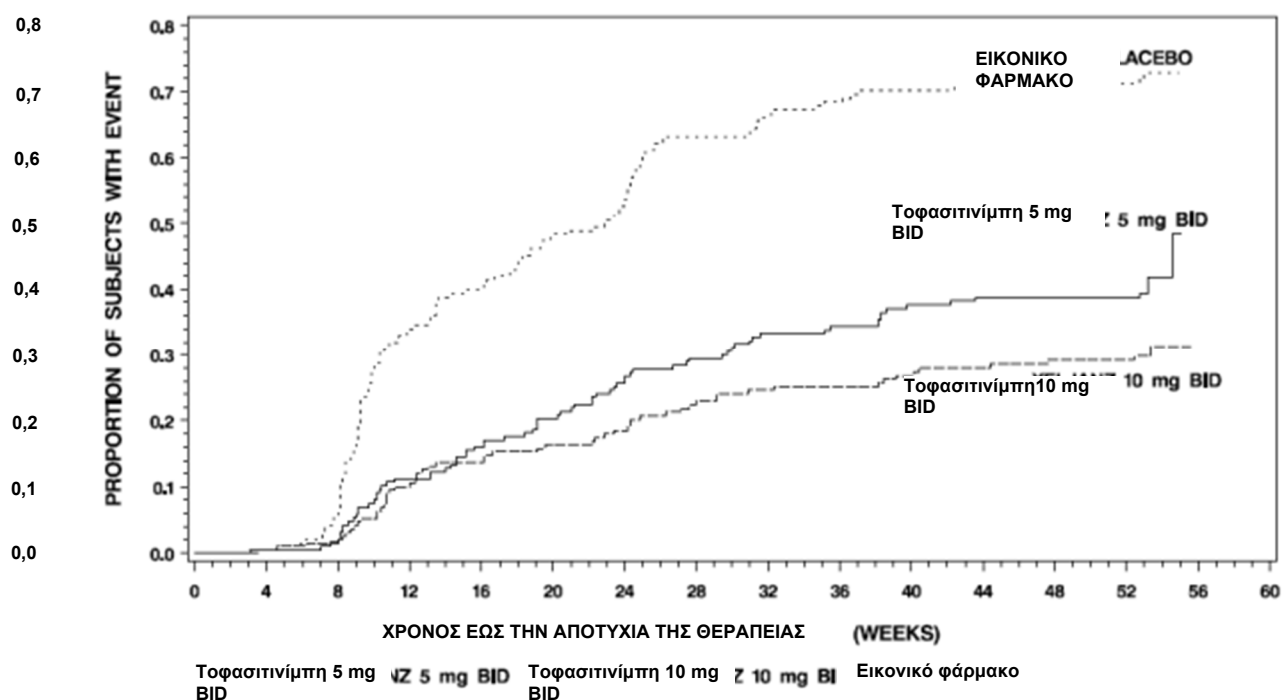
^β. Συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του TNF.

^γ. Ως βελτίωση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε η υποβαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 (φυσιολογικός βλεννογόνος ή μη ενεργή νόσος) ή 1 (ερύθημα, μοτίβο μειωμένης αγγείωσης).

^δ. Ως διατήρηση της ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή ορίστηκε η παρουσία ύφεσης χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την επίσκεψη τόσο κατά την εβδομάδα 24 όσο και κατά την εβδομάδα 52.

Το ποσοστό των ασθενών και στις δύο ομάδες τοφασιτινίμης οι οποίοι παρουσίασαν αποτυχία στη θεραπεία ήταν χαμηλότερο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε κάθε χρονικό σημείο, ακόμη και από την εβδομάδα 8, το πρώτο χρονικό σημείο στο οποίο αξιολογήθηκε η αποτυχία της θεραπείας, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.

Σχήμα 2. Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας στη μελέτη συντήρησης OCTAVE sustain (Καμπύλες Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου.

$p < 0,0001$ για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου.

BID=δύο φορές ημερησίως.

Ως αποτυχία της θεραπείας ορίστηκε η αύξηση της βαθμολογίας Mayo κατά ≥ 3 βαθμούς από την έναρξη της μελέτης συντήρησης, συνοδευόμενη από αύξηση της υποβαθμολογίας αιμορραγίας από το ορθό κατά ≥ 1 βαθμό και αύξηση της υποβαθμολογίας ενδοσκόπησης κατά ≥ 1 βαθμό, αποδίδοντας απόλυτη υποβαθμολογία ενδοσκόπησης ≥ 2 μετά από θεραπεία ελάχιστης διάρκειας 8 εβδομάδων στη μελέτη.

Εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στη βαθμολογία της σύνοψης της σωματικής συνιστώσας (physical component summary, PCS) και στη βαθμολογία της σύνοψης της νοητικής συνιστώσας (mental component summary, MCS), καθώς και συνολικά και στις 8 παραμέτρους του SF-36 στις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Στη μελέτη συντήρησης (OCTAVE Sustain), η τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μεγαλύτερη διατήρηση της βελτίωσης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις βαθμολογίες PCS και MCS, καθώς και συνολικά και στις 8 παραμέτρους του SF-36 την εβδομάδα 24 και την εβδομάδα 52.

Η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά την εβδομάδα 8 στη συνολική βαθμολογία, καθώς και στις βαθμολογίες και των 4 παραμέτρων του ερωτηματολογίου φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) (εντερικά συμπτώματα, συστηματική λειτουργία, συναισθηματική λειτουργία και κοινωνική λειτουργία) στις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Στη μελέτη συντήρησης (OCTAVE Sustain), η τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή η τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μεγαλύτερη διατήρηση της βελτίωσης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία, καθώς και στις βαθμολογίες και των 4 παραμέτρων του ερωτηματολογίου IBDQ την εβδομάδα 24 και την εβδομάδα 52.

Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στο ερωτηματολόγιο EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) και σε διάφορες παραμέτρους του ερωτηματολογίου παραγωγικότητας της εργασίας και διαταραχής των δραστηριοτήτων

(Work Productivity and Activity Impairment, WPAI-UC) τόσο στις μελέτες συντήρησης όσο και στις μελέτες επαγωγής συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ανοικτή μελέτη επέκτασης (OCTAVE Open)

Στους ασθενείς που δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση σε μία από τις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1 ή OCTAVE Induction 2) μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης τοφαστινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως επιτράπηκε η ένταξη σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης (OCTAVE Open). Μετά από επιπλέον 8 εβδομάδες χορήγησης τοφαστινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη OCTAVE Open, 53% (154/293) των ασθενών πέτυχε κλινική ανταπόκριση και 14% (42/293) των ασθενών πέτυχε ύφεση.

Στους ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση σε 1 από τις μελέτες επαγωγής (OCTAVE Induction 1 ή OCTAVE Induction 2) με την τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, αλλά παρουσίασαν αποτυχία της θεραπείας μετά τη μείωση της δόσης τους σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή μετά την προσωρινή διακοπή της θεραπείας στη μελέτη OCTAVE Sustain (δηλαδή σε όσους τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου), πραγματοποιήθηκε αύξηση της δόσης τους σε τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη OCTAVE Open. Μετά από 8 εβδομάδες λήψης τοφαστινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη OCTAVE Open, ύφεση επιτεύχθηκε στο 35% (20/58) των ασθενών που λάμβαναν τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη OCTAVE Sustain και στο 40% (40/99) των ασθενών που είχαν διακόψει προσωρινά τη δόση στη μελέτη OCTAVE Sustain. Κατά τον Μήνα 12 στη μελέτη OCTAVE Open, το 52% (25/48) και το 45% (37/83) αυτών των ασθενών πέτυχαν ύφεση, αντίστοιχα.

Επιπλέον, κατά τον μήνα 12 της μελέτης OCTAVE Open, το 74% (48/65) των ασθενών που πέτυχαν ύφεση κατά το τέλος της μελέτης OCTAVE Sustain κατά τη λήψη είτε τοφαστινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε τοφαστινίμης Z 10 mg δύο φορές ημερησίως παρέμεινε σε ύφεση ενόσω λάμβανε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τοφαστινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε άλλους σπανιότερους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και στην ελκώδη κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και νεανική ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Το πρόγραμμα τοφαστινίμης Φάσης 3 για τη ΝΙΑ αποτελούνταν από μια ολοκληρωμένη δοκιμή Φάσης 3 (Μελέτη JIA-I [A3921104]) και μία εξελισσόμενη μακροχρόνια δοκιμή επέκτασης (LTE) (A3921145). Σε αυτές τις μελέτες συμπεριλήφθηκαν οι ακόλουθες υποομάδες ασθενών με ΝΙΑ: ασθενείς με πολυαρθρίτιδα RF+ ή RF-, εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική ΝΙΑ που είχαν ενεργό αρθρίτιδα χωρίς ταυτόχρονα συστηματικά συμπτώματα (αναφέρονται ως σύνολο δεδομένων πΝΙΑ) και δύο ξεχωριστές υποομάδες ασθενών με νεανική ΨΑ και ενθεσίτιδα που σχετίζονταν με αρθρίτιδα (ΕΣΑ). Ωστόσο, ο πληθυσμός αποτελεσματικότητας πΝΙΑ συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με πολυαρθρίτιδα RF+ ή RF- ή εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα: μη σαφή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην υποομάδα ασθενών με συστηματική ΝΙΑ με ενεργό αρθρίτιδα και χωρίς ταυτόχρονα συστηματικά συμπτώματα. Οι ασθενείς με νεανική ψωριασική αρθρίτιδα (νΨΑ) συμπεριλήφθηκαν ως ξεχωριστή υποομάδα αποτελεσματικότητας. Οι ασθενείς με ΕΣΑ δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Όλοι οι κατάλληλοι ασθενείς στη μελέτη JIA-I έλαβαν ανοικτής επισήμανσης τοφαστινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως ή τοφαστινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως επί 18 εβδομάδες (εισαγωγική φάση). Οι ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση τουλάχιστον JIA ACR30 στο τέλος της φάσης ανοικτής επισήμανσης τυχαιοποιήθηκαν (σε αναλογία 1:1) ώστε να λάβουν ενεργή τοφαστινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή τοφαστινίμη πόσιμο διάλυμα ή εικονικό φάρμακο, στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με

εικονικό φάρμακο φάση διάρκειας 26 εβδομάδων. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν ανταπόκριση JIA ACR30 κατά το τέλος της εισαγωγικής φάσης ανοικτής επισημάνσης ή παρουσίασαν μεμονωμένο επεισόδιο έξαρσης της νόσου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, διέκοψαν από τη μελέτη. Συνολικά 225 ασθενείς εντάχθηκαν στην εισαγωγική φάση ανοικτής επισημάνσης. Από αυτούς, 173 ασθενείς (76,9%) ήταν κατάλληλοι για τυχαιοποίηση στη διπλά τυφλή φάση ώστε να λάβουν ενεργή τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή τοφασιτινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως (n=88) ή εικονικό φάρμακο (n=85). Υπήρχαν 58 ασθενείς (65,9%) στην ομάδα της τοφασιτινίμης και 58 ασθενείς (68,2%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου που ελάμβαναν MTX κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης, η οποία επιτρέπονταν, αλλά δεν απαιτούνταν σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Υπήρχαν 133 ασθενείς με πNIA [πολυαρθρίτιδα με RF+ ή RF- και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα] και 15 ασθενείς με νεανική ΨΑ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη διπλά τυφλή φάση της μελέτης και συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας που παρουσιάζονται παρακάτω.

Σημεία και συμπτώματα

Ένα σημαντικά μικρότερο ποσοστό των ασθενών με πNIA στη Μελέτη JIA-I, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα, παρουσίασαν έξαρση κατά την Εβδομάδα 44, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με πNIA, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη πόσιμο διάλυμα πέτυχαν ανταποκρίσεις JIA ACR30, 50 και 70, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο κατά την Εβδομάδα 44 (Πίνακας 27).

Η εκδήλωση έξαρσης της νόσου και τα αποτελέσματα JIA ACR30/50/70 ήταν ευνοϊκά για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε άτομα με RF+ πολυαρθρίτιδα, RF- πολυαρθρίτιδα, εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα και υποτύπους νΨΑ NIA και ήταν συμβατά με αυτά για τον γενικό πληθυσμό της μελέτης.

Η εκδήλωση έξαρσης της νόσου και τα αποτελέσματα JIA ACR30/50/70 ήταν ευνοϊκά για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με πNIA που έλαβαν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως με ταυτόχρονη χρήση MTX κατά την Ημέρα 1 [n=101 (76%)] και σε αυτούς που λάμβαναν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμη [n=32 (24%)]. Επιπλέον, η εκδήλωση έξαρσης της νόσου και τα αποτελέσματα JIA ACR30/50/70 ήταν επίσης ευνοϊκά για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με πNIA που είχαν λάβει στο παρελθόν bDMARD [n=39 (29%)] και σε αυτούς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν bDMARD [n=94 (71%)].

Στη Μελέτη JIA-I, κατά την Εβδομάδα 2 της εισαγωγικής φάσης ανοικτής επισημάνσης, η ανταπόκριση JIA ACR30 σε ασθενείς με πNIA ήταν 45,03%.

Πίνακας 27: Πρωτογενή και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πNIA κατά την Εβδομάδα 44* στη Μελέτη JIA-I (όλες οι τιμές p<0,05)

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο (Ελεγχος σφάλματος τύπου I)	Ομάδα θεραπείας	Ποσοστό εμφάνισης	Διαφορά (%) από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Εκδήλωση έξαρσης της νόσου	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67)	28%	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Εικονικό φάρμακο (N=66)	53%	

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Έλεγχος σφάλματος τύπου I)	Ομάδα θεραπείας	Ποσοστό ανταπόκρισης	Διαφορά (%) από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
JIA ACR30	Τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67)	72%	24,7 (8,50, 40,8)
	Εικονικό φάρμακο (N=66)	47%	
JIA ACR50	Τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67)	67%	20,2 (3,72, 36,7)
	Εικονικό φάρμακο (N=66)	47%	
JIA ACR70	Τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67)	55%	17,4 (0,65, 34,0)
	Εικονικό φάρμακο (N=66)	38%	
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο (Έλεγχος σφάλματος τύπου I)	Ομάδα θεραπείας	Μέση τιμή LS (SEM)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Μεταβολή από την διπλά τυφλή αρχική αξιολόγηση του Δείκτη Αναπηρίας CHAQ	Τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67, n=46)	-0.11 (0.04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Εικονικό φάρμακο (N=66, n=31)	0.00 (0.04)	

ACR = Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, CHAQ = ερωτηματολόγιο υγείας παιδιών, CI = 95% διάστημα εμπιστοσύνης, JIA = νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, LS = ελάχιστα τετράγωνα, n = αριθμός ασθενών με παρατηρήσεις στην επίσκεψη, N=συνολικός αριθμός ασθενών, SEM = τυπικό σφάλμα μέσου όρου

* Η διπλά τυφλή φάση διάρκειας 26 εβδομάδων είναι από την Εβδομάδα 18 έως την Εβδομάδα 44 κατά και μετά την ημερομηνία τυχοποίησης.

Τα καταληκτικά σημεία με έλεγχο σφάλματος τύπου I ελέγχονται με αυτή τη σειρά: έξαρση της νόσου, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, Δείκτης Αναπηρίας CHAQ.

Στη διπλά τυφλή φάση, κάθε στοιχείο της ανταπόκρισης JIA ACR κατέδειξε μεγαλύτερη βελτίωση κατά την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 44 σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση στην ανοικτή επισημάνση (Ημέρα 1) για τους ασθενείς με πNIA που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη πόσιμο διάλυμα ως 5 mg δύο φορές ημερησίως ή σε ισοδύναμη, με βάση το σωματικό βάρος, δόση δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη Μελέτη JIA-I.

Σωματική λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Οι αλλαγές στη σωματική λειτουργικότητα στη Μελέτη JIA-I μετρήθηκαν με τον Δείκτη αναπηρίας CHAQ. Η μέση μεταβολή του δείκτη αναπηρίας CHAQ από την αρχική αξιολόγηση στη διπλά τυφλή φάση στους ασθενείς με πNIA ήταν σημαντικά χαμηλότερη με την τοφασιτινίμπη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή με την τοφασιτινίμπη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά την Εβδομάδα 44 (Πίνακας 27). Η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη διπλά τυφλή φάση των αποτελεσμάτων του δείκτη αναπηρίας CHAQ ήταν ευνοϊκή για την τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε άτομα με RF+ πολυαρθρίτιδα, RF- πολυαρθρίτιδα, εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα και υποτύπους νΨΑ NIA και ήταν συμβατά με αυτά για τον γενικό πληθυσμό της μελέτης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τοφασιτινίμης χαρακτηρίζεται από ταχεία απορρόφηση (οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5 – 1 ώρας), ταχεία αποβολή (χρόνος ημίσειας ζωής ~3 ώρες) και δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης. Οι συγκεντρώσεις στη σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται σε 24-48 ώρες, με αμελητέα συσσώρευση μετά από χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

Απορρόφηση και κατανομή

Η τοφασιτινίμη απορροφάται καλά, με βιοδιαθεσιμότητα από στόματος 74%. Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν προκαλείε μεταβολές στην AUC, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 32%. Σε κλινικές μελέτες, η τοφασιτινίμη χορηγήθηκε ασχέτως γευμάτων.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής είναι 87 L. Περίπου 40% της κυκλοφορούσας τοφασιτινίμης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Η τοφασιτινίμη δεσμεύεται κυρίως στην αλβουμίνη και δεν φαίνεται να δεσμεύεται στην $\alpha 1$ -όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η τοφασιτινίμη κατανέμεται ισότιμα μεταξύ των ερυθροκυττάρων και του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Οι μηχανισμοί κάθαρσης για την τοφασιτινίμη είναι περίπου κατά 70% ο ηπατικός μεταβολισμός και κατά 30% η νεφρική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου. Ο μεταβολισμός της τοφασιτινίμης διαμεσολαβείται κυρίως από το CYP3A4, με ελάσσονα συνεισφορά από το CYP2C19. Σε μια μελέτη ραδιοσήμανσης σε ανθρώπους, πάνω από το 65% της συνολικής κυκλοφορούσας ραδιενέργειας οφειλόταν στην αμετάβλητη δραστική ουσία, με το υπόλοιπο 35% να αποδίδεται σε 8 μεταβολίτες, σε καθέναν από τους οποίους οφειλόταν λιγότερο από το 8% της συνολικής ραδιενέργειας. Όλοι οι μεταβολίτες έχουν παρατηρηθεί σε ζωικά είδη και προβλέπεται να έχουν ισχύ χαμηλότερη κατά τουλάχιστον 10 φορές σε σχέση με την τοφασιτινίμη όσον αφορά την αναστολή των JAK1/3. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη στερεοτακτικής μετατροπής σε δείγματα ανθρώπων. Η φαρμακολογική δραστηριότητα της τοφασιτινίμης αποδίδεται στο μητρικό μόριο. *In vitro* η τοφασιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα για την MDR1, αλλά όχι για την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), για τους OATP1B1/1B3, ή για τους OCT1/2.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς

Η ενζυμική δραστηριότητα των ενζύμων CYP είναι μειωμένη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα λόγω της χρόνιας φλεγμονής. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η κάθαρση της τοφασιτινίμης από του στόματος δεν παρουσιάζει διακύμανση σε συνάρτηση με τον χρόνο, υποδεικνύοντας ότι η θεραπεία με την τοφασιτινίμη δεν επαναφέρει την ενζυμική δραστηριότητα του CYP στο φυσιολογικό επίπεδο.

Η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπέδειξε ότι η συστηματική έκθεση (AUC) της τοφασιτινίμης στις ακραίες τιμές σωματικού βάρους (40 kg, 140 kg) ήταν παρόμοια (εντός 5%) με αυτή ενός ασθενούς βάρους 70 kg. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 80 ετών εκτιμήθηκε ότι έχουν λιγότερο από 5% υψηλότερη AUC σε σχέση με τη μέση ηλικία των 55 ετών. Οι γυναίκες εκτιμάται ότι έχουν 7% χαμηλότερη AUC σε σύγκριση με τους άντρες. Τα διαθέσιμα δεδομένα έχουν επίσης δείξει ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην AUC της τοφασιτινίμης μεταξύ Λευκών, Μαύρων και Ασιατών ασθενών. Παρατηρήθηκε μια σχεδόν γραμμική σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και του όγκου κατανομής, προκαλώντας υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και χαμηλότερη ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min}) σε λεπτότερους ασθενείς. Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η διακύμανση μεταξύ ατόμων (ποσοστιαίος συντελεστής μεταβλητότητας) στην AUC της τοφασιτινίμης εκτιμάται ότι είναι περίπου 27%.

Τα αποτελέσματα της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα, με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα ή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ήταν σύμφωνα με αυτά των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπιας (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min), μέτριας (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 mL/min) και σοβαρής μορφής (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία είχαν 37%, 43% και 123% υψηλότερη AUC, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (end-stage renal disease, ESRD), η συνεισφορά της διύλισης στη συνολική κάθαρση της τοφασιτινίμης ήταν σχετικά μικρή. Μετά από μία μεμονωμένη δόση 10 mg, η μέση AUC σε ασθενείς με ESRD βάσει των συγκεντρώσεων που μετρώνται σε μέρα κατά την οποία δεν πραγματοποιήθηκε διύλιση ήταν περίπου 40% (90% διαστήματα εμπιστοσύνης: 1,5 – 95%) υψηλότερη συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε κλινικές μελέτες, η τοφασιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κατά την έναρξη (εκτιμάται από την εξίσωση Cockcroft-Gault) χαμηλότερες από 40 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) και μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία είχαν 3% και 65% υψηλότερη AUC, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε κλινικές μελέτες, η τοφασιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σοβαρής μορφής (Child Pugh C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4) ή σε ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ηπατίτιδα B ή C κατά τη φάση της διαλογής.

Αλληλεπιδράσεις

Η τοφασιτινίμη δεν είναι ένας αναστολέας ή επαγωγέας των CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4) και δεν είναι ένας αναστολέας των UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7). Η τοφασιτινίμη δεν είναι ένας αναστολέας των MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ή MRP σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Σύγκριση της ΦΚ των σκευασμάτων δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης και επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Τα δισκία τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως έχουν καταδείξει ΦΚ ισοδυναμία (AUC και C_{max}) με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, η οποία βασίστηκε σε αποτελέσματα από την τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως και από την τοφασιτινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως, κατέδειξε ότι η κάθαρση της τοφασιτινίμης και ο όγκος κατανομής μειώθηκαν με τη μείωση του σωματικού βάρους σε ασθενείς με ΝΙΑ. Τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν ότι δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση της τοφασιτινίμης (AUC), με βάση την ηλικία, τη φυλή, το φύλο, τον τύπο ασθενούς ή την αρχική βαρύτητα της νόσου. Η διακύμανση μεταξύ των εξεταζόμενων (συντελεστής διακύμανσης %) στο AUC εκτιμήθηκε ότι ήταν περίπου 24%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ανοσοποιητικό και αιμοποιητικό σύστημα που αποδόθηκαν στις φαρμακολογικές ιδιότητες (αναστολή της JAK) της τοφασιτινίμης. Παρατηρήθηκαν

δευτερογενείς επιδράσεις λόγω της ανοσοκαταστολής, όπως βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις και λέμφωμα, σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Παρατηρήθηκε λέμφωμα σε 3 από τους 8 ενήλικους πιθήκους, σε επίπεδο τοφασιτινίμης 6 ή 3 φορές υψηλότερο από το επίπεδο κλινικής έκθεσης (μη δεσμευμένη AUC σε ανθρώπους σε δόση 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως) και σε 0 από τους 14 νεαρούς πιθήκους σε επίπεδο 5 ή 2,5 φορές υψηλότερο από το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Η έκθεση σε πιθήκους στο επίπεδο που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (no observed adverse effect level, NOAEL) για τα λεμφώματα ήταν περίπου ίση με 1 ή 0,5 φορά το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Στα άλλα ευρήματα, σε δόσεις που υπερβαίνουν τις εκθέσεις στον άνθρωπο, συμπεριλαμβάνονταν οι επιδράσεις στο ηπατικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

Η τοφασιτινίμη δεν είναι μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική με βάση τα αποτελέσματα μιας σειράς *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Η πιθανή καρκινογόνος δράση της τοφασιτινίμης αξιολογήθηκε με μελέτες καρκινογόνου δράσης σε διαγονιδιακά ποντίκια rasH2 6 μηνών και μελέτες καρκινογόνου δράσης σε αρουραίους 2 ετών. Η τοφασιτινίμη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντίκια, σε εκθέσεις έως και 38 ή 19 φορές υψηλότερες από το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκαν καλοήθεις όγκοι διάμεσων κυττάρων των όρχεων (Leydig) σε επίμυες: οι καλοήθεις όγκοι των κυττάρων Leydig σε αρουραίους δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο όγκων των κυττάρων Leydig σε ανθρώπους. Παρατηρήθηκαν ιβερνώματα (κακοήθεια του φαιού λιπώδους ιστού) σε θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις υψηλότερες ή ίσες με 83 ή 41 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκαν καλοήγη θυμώματα σε θηλυκούς αρουραίους σε επίπεδο 187 ή 94 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Η τοφασιτινίμη καταδείχθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια, ενώ έχει επιδράσεις στη γονιμότητα θηλυκών αρουραίων (μειωμένο ποσοστό κύησης, μειώσεις στους αριθμούς των ωχρών σωματίων, στις θέσεις εμφύτευσης και στα βιώσιμα έμβρυα, καθώς και μια αύξηση στις πρώιμες παλίνδρομες κύσεις), τον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη. Η τοφασιτινίμη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και στη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων σε άρρενες. Η τοφασιτινίμη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν, σε συγκεντρώσεις περίπου διπλάσιες από αυτές στον ορό, από 1 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε νεαρούς επίμυες και πιθήκους, δεν υπήρξαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των οστών που σχετίζονται με την τοφασιτινίμη σε άρρενα και θήλεα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται στις εγκεκριμένες δόσεις στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν καθόλου ευρήματα σχετιζόμενα με την τοφασιτινίμη σε μελέτες σε νεαρά ζώα που να υποδεικνύουν υψηλότερη ευαισθησία των παιδιατρικών πληθυσμών σε σχέση με τους ενήλικες. Στη μελέτη γονιμότητας σε νεαρούς επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία τοξικότητας στην ανάπτυξη, δεν υπήρχαν επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση και δεν υπήρχαν στοιχεία τοξικότητας στην αναπαραγωγή (ζεγάρωμα και γονιμότητα) μετά τη σεξουαλική ωρίμανση. Στη μελέτη σε νεαρούς επίμυες διάρκειας 1 μηνός και στη μελέτη σε νεαρούς πιθήκους διάρκειας 39 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν επιδράσεις που σχετίζονταν με την τοφασιτινίμη σε ανοσολογικές και αιματολογικές παραμέτρους που ήταν συμβατές με αναστολή της JAK1/3 και JAK2. Οι επιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες και συμβατές με αυτές που παρατηρήθηκαν επίσης σε ενήλικα ζώα σε παρόμοιες εκθέσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
μονοϋδρική λακτόζη

νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη
στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

υπρομελλόζη 6cP (E464)
διοξείδιο τιτανίου (E171)
μονοϋδρική λακτόζη
πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
τριακετίνη
FD&C Blue #2/Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132) (μόνο για την περιεκτικότητα των 10 mg)
FD&C Blue #1/Λάκα αργιλίου κυανού χρώματος FCF (E133) (μόνο για την περιεκτικότητα των 10 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

XELJANZ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από HDPE με αποξηραντικό από οξείδιο του πυριτίου και πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλες από φύλλο αλουμινίου/φύλλο αλουμινίου με επένδυση από PVC, που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 56, 112 ή 182 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

XELJANZ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από HDPE με αποξηραντικό από οξείδιο του πυριτίου και πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 60 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλες από φύλλο αλουμινίου/φύλλο αλουμινίου με επένδυση από PVC που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 56, 112 ή 182 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαρτίου 2017
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 04 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 11 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει κιτρική τοφασιτινίμη, ισοδύναμη με 11 mg τοφασιτινίμης.

Εκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 152,23 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ροζ, ωοειδές δισκίο με διαστάσεις, κατά προσέγγιση, 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (μήκος επί πλάτος επί πάχος) με μια ανοιγμένη οπή στο ένα άκρο της ταινίας του δισκίου και την ένδειξη «JKI 11» τυπωμένη στη μία πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η τοφασιτινίμη σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), σε ενήλικες ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDs) (βλ. παράγραφο 5.1).

Η τοφασιτινίμη μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανεκτικότητας στη μεθοτρεξάτη ή όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η τοφασιτινίμη σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ), σε ενήλικες ασθενείς που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η τοφασιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τα οποίες ενδείκνυται η τοφασιτινίμη.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 11 mg, χορηγούμενο μία φορά ημερησίως, την οποία δεν θα πρέπει να υπερβαίνετε.

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης κατά τη χρήση, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Για πληροφορίες σχετικά με την αλλαγή μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμης και δισκίων τοφασιτινίμης παρατεταμένης αποδέσμευσης, δείτε τον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αλλαγή μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμης και δισκίων τοφασιτινίμης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Αλλαγή μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμης 5 mg και δισκίων τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης- ^α	Η θεραπεία με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να αλλάξει σε δισκίο τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως και το αντίθετο την επόμενη ημέρα από τη λήψη της τελευταίας δόσης οποιουδήποτε δισκίου.
---	---

^α Δείτε την παράγραφο 5.2 για τη σύγκριση της φαρμακοκινητικής των σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης και επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο σκευασμάτων.

Προσωρινή διακοπή της δόσης και οριστική διακοπή (της θεραπείας)

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξη.

Μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης της δόσης για τη διαχείριση παθολογικών εργαστηριακών τιμών που σχετίζονται με τη δόση, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας, της ουδετεροπενίας και της αναιμίας. Όπως περιγράφεται στους Πίνακες 2, 3 και 4 παρακάτω, οι συστάσεις για την προσωρινή διακοπή της δόσης ή τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας γίνονται σύμφωνα με τη σοβαρότητα των παθολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) χαμηλότερο από 750 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 2: Χαμηλός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων

Χαμηλός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ALC) (βλ. παράγραφο 4.4)	
Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα/mm³)	Σύσταση
ALC μεγαλύτερος από ή ίσος με 750	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
ALC 500-750	Για επίμονη (2 διαδοχικές τιμές σε αυτό το εύρος σε εξέταση ρουτίνας) μείωση σε αυτό το εύρος, η χορήγηση της δόσης τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν η τιμή του ALC γίνει μεγαλύτερη από 750, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά, όπως ενδείκνυται κλινικά.
ALC μικρότερος από 500	Εάν η εργαστηριακή τιμή επιβεβαιωθεί από επαναληπτική εξέταση εντός 7 ημερών, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται.

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 3: Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) (βλ. παράγραφο 4.4)	
Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα/mm³)	Σύσταση
ANC μεγαλύτερος από 1.000	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
ANC 500 – 1.000	Για επίμονες (2 διαδοχικές τιμές σε αυτό το εύρος σε εξέταση ρουτίνας) μειώσεις σε αυτό το εύρος, η χορήγηση της δόσης τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν η τιμή του ANC γίνει μεγαλύτερη από 1.000, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά, όπως ενδείκνυται κλινικά.
ANC μικρότερος από 500	Εάν η εργαστηριακή τιμή επιβεβαιωθεί από επαναληπτική εξέταση εντός 7 ημερών, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται.

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης χαμηλότερη από 9 g/dL.

Πίνακας 4: Χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης

Χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης (Παράγραφος 4.4)	
Εργαστηριακή τιμή (g/dL)	Σύσταση
Μείωση μικρότερη από ή ίση με 2 g/dL και μεγαλύτερη από ή ίση με 9,0 g/dL	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
Μείωση μεγαλύτερη από 2 g/dL ή μικρότερη από 8,0 g/dL (επιβεβαιωμένη με επαναληπτική εξέταση)	Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι οι τιμές αιμοσφαιρίνης επιστρέψουν στο φυσιολογικό επίπεδο.

Αλληλεπιδράσεις

Η συνολική ημερήσια δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται στο μισό σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) και σε ασθενείς που λαμβάνουν 1 ή περισσότερα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προκαλούν τόσο μέτρια αναστολή του CYP3A4 όσο και ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ., φλουконаζόλη) (βλ. παράγραφο 4.5) ως εξής:

- Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 11 mg μία φορά ημερησίως.

Διακοπή της δόσης στην ΑΣ

Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι κλινική βελτίωση στην ΑΣ παρατηρείται εντός 16 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε ασθενή που δεν παρουσιάζει καμία κλινική βελτίωση εντός αυτού του χρονικού πλαισίου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Βλ. παράγραφο 4.4 για χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Ηπατική δυσλειτουργία

Πίνακας 5: Προσαρμογή της δόσης για ηπατική δυσλειτουργία

Κατηγορία ηπατικής δυσλειτουργίας	Ταξινόμηση	Προσαρμογή της δόσης σε ηπατική δυσλειτουργία για δισκία διαφορετικής περιεκτικότητας
Ήπια	Child Pugh A	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μέτρια	Child Pugh B	Η δόση θα πρέπει να μειώνεται σε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg μία φορά ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας είναι ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 11 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).
Σοβαρή	Child Pugh C	Η τοφασιτινίμη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Πίνακας 6: Προσαρμογή της δόσης για νεφρική δυσλειτουργία

Κατηγορία νεφρικής δυσλειτουργίας	Κάθαρση κρεατινίνης	Προσαρμογή της δόσης σε νεφρική δυσλειτουργία για δισκία διαφορετικής περιεκτικότητας
Ήπια	50-80 mL/min	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μέτρια	30-49 mL/min	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοβαρή (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση)	< 30 mL/min	Η δόση θα πρέπει να μειώνεται σε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg μία φορά ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας είναι ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 11 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παραμένουν σε μειωμένη δόση, ακόμη και μετά την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης τοφασιτινίμης σε παιδιά ηλικίας από 0 ετών έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η τοφασιτινίμη χορηγείται από στόματος, με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα, για να διασφαλιστεί η σωστή λήψη όλης της δόσης. Δεν πρέπει να συνθλίβονται, να κόβονται ή να μασώνται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή φυματίωση (Tuberculosis - TB), άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σηψαιμία ή ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες για τους ασθενείς:
-ηλικίας 65 ετών και άνω,
-ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές),
-ασθενείς με παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας)

Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων, εμφράγματος του μυοκαρδίου, κακοηθειών και θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας με την τοφασιτινίμη σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους εν λόγω ασθενείς μόνο εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. περισσότερες λεπτομέρειες στην παράγραφο 4.4 και στην παράγραφο 5.1).

Συνδυασμός με άλλες θεραπείες

Η τοφασιτινίμη δεν έχει μελετηθεί και η χρήση της θα πρέπει να αποφεύγεται σε συνδυασμό με βιολογικά φάρμακα, όπως οι ανταγωνιστές του TNF, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης (IL)-1R, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-6R, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CD20, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-17, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-12/IL-23, οι αντι-ιντεγκρίνες, οι εκλεκτικοί τροποποιητές της συνδιέγερσης και τα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, λόγω της πιθανότητας αυξημένης ανοσοκαταστολής και αυξημένου κινδύνου λοίμωξης.

Υπήρχε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τον συνδυασμό τοφασιτινίμης και μεθοτρεξάτης, έναντι της τοφασιτινίμης ως μονοθεραπείας στις κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η χρήση της τοφασιτινίμης σε συνδυασμό με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4 δεν έχει μελετηθεί στις κλινικές μελέτες της τοφασιτινίμης.

Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Σοβαρά συμβάντα ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη. Σε μία τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε μια δόσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου ΦΘΕ με τη τοφασιτινίμη συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Σε μία post hoc διερευνητική ανάλυση στο πλαίσιο αυτής της μελέτης, σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου VTE, παρατηρήθηκαν συχνότερα εμφανίσεις επακόλουθων ΦΘΕ στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη, οι οποίοι, στους 12 μήνες θεραπείας, είχαν επίπεδο D-διμερών $\geq 2 \times$ ULN έναντι των ασθενών με επίπεδο D-διμερών $< 2 \times$ ULN. Αυτό δεν ήταν εμφανές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα TNF. Η ερμηνεία περιορίζεται από τον χαμηλό αριθμό των συμβάντων ΦΘΕ και την περιορισμένη διαθεσιμότητα της εξέτασης D-διμερών (τα οποία αξιολογούνταν μόνο κατά την έναρξη της θεραπείας, στον Μήνα 12 και στο τέλος της μελέτης). Στους ασθενείς που δεν είχαν ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα μέσα επίπεδα D-διμερών ήταν σημαντικά μειωμένα στον Μήνα 12 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε όλα τα σκέλη θεραπείας. Ωστόσο, επίπεδα D-διμερών $\geq 2 \times$ ULN στον Μήνα 12 παρατηρήθηκαν στο 30% περίπου των ασθενών χωρίς επακόλουθα συμβάντα ΦΘΕ, υποδεικνύοντας την περιορισμένη ειδικότητα της εξέτασης D-διμερών σε αυτήν τη μελέτη.

Στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για MACE ή κακοήθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE)» και «Κακοήθεια») η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Στους ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, εκτός από τους παράγοντες κινδύνου για MACE ή κακοήθεια, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ εκτός από τους παράγοντες κινδύνου για MACE ή κακοήθεια περιλαμβάνουν προηγούμενη ΦΘΕ, ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ακινητοποίηση, χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κληρονομούμενη διαταραχή πήκτικότητας. Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη για την αξιολόγηση τυχόν αλλαγών του κινδύνου ΦΘΕ.

Για τους ασθενείς με PA και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, εξετάστε το ενδεχόμενο εξέτασης των επιπέδων D-διμερών μετά από περίπου 12 μήνες θεραπείας. Εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης D-διμερών είναι $\geq 2 \times$ ULN, επιβεβαιώστε ότι τα κλινικά οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους πριν από την απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας με τοφασιτινίμη.

Να αξιολογείτε αμέσως τους ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΦΘΕ και να διακόπτετε την τοφασιτινίμη σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ΦΘΕ, ανεξάρτητα από τη δόση ή την ένδειξη.

Φλεβική θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς

Έχει αναφερθεί εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης του αμφιβληστροειδούς (ΦΘΑ) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν συμπτώματα που υποδηλώνουν ΦΘΑ.

Σοβαρές λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις που οφείλονται σε βακτηριακά, μυκοβακτηριακά, διηθητικά μυκητιασικά, ιικά ή άλλα ευκαιριακά παθογόνα, σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων είναι υψηλότερος σε

γεωγραφικές περιοχές της Ασίας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ενδέχεται να έχουν προδιάθεση για λοίμωξη.

Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των εντοπισμένων λοιμώξεων.

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμης σε ασθενείς:

- με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις,
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης,
- οι οποίοι έχουν μείνει ή ταξιδέψει σε περιοχές με ενδημικές μυκητιάσεις,
- οι οποίοι έχουν υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να τους προδιαθέσουν για λοίμωξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με τοφασιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, μια ευκαιριακή λοίμωξη ή σηψαιμία. Ένας ασθενής που εκδηλώνει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη θα πρέπει να υποβληθεί σε άμεσες και πλήρεις διαγνωστικές εξετάσεις, κατάλληλες για έναν ανοσοκατεσταλμένο ασθενή, θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και στον διαβητικό πληθυσμό γενικά, η θεραπεία των ηλικιωμένων και των ασθενών με διαβήτη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς 65 ετών και άνω, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο κίνδυνος λοίμωξης ενδέχεται να είναι υψηλότερος με την αύξηση των βαθμών της λεμφοπενίας και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των λεμφοκυττάρων κατά την αξιολόγηση του κινδύνου λοίμωξης του εκάστοτε ασθενούς. Τα κριτήρια διακοπής και παρακολούθησης για τη λεμφοπενία παρατίθενται στην παράγραφο 4.2.

Φυματίωση

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμης σε ασθενείς:

- οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε φυματίωση,
- οι οποίοι έχουν μείνει ή ταξιδέψει σε περιοχές με ενδημική φυματίωση.

Πριν από τη χορήγηση, και ανάλογα με τις ισχύουσες οδηγίες, κατά τη διάρκεια της χορήγησης της τοφασιτινίμης, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να εξετάζονται για λανθάνουσα ή ενεργή λοίμωξη.

Οι ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση, που είχαν θετική δοκιμασία, θα πρέπει να λαμβάνουν τυπική αντιμυκοβακτηριακή θεραπεία, πριν από τη χορήγηση της τοφασιτινίμης.

Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν από τη χορήγηση της τοφασιτινίμης σε ασθενείς που είχαν αρνητική δοκιμασία για φυματίωση, αλλά που έχουν προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργούς φυματίωσης, και όπου δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ένας επαρκής κύκλος θεραπείας ή σε αυτούς που έχουν αρνητική δοκιμασία, αλλά με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από φυματίωση. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός επαγγελματία υγείας με ειδικευση στη θεραπεία της φυματίωσης για να συμβάλλει στη λήψη απόφασης σχετικά με το εάν η έναρξη αντιφυματικής θεραπείας είναι κατάλληλη για τον εκάστοτε ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν αρνητική δοκιμασία για λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Επανενεργοποίηση του ιού

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη έχουν παρατηρηθεί επανενεργοποίηση του ιού και περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού έρπη (π.χ., έρπη ζωστήρας) (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη, ο κίνδυνος εμφάνισης έρπη ζωστήρα φαίνεται να είναι αυξημένος σε:

- Ιάπωνες ή Κορεάτες ασθενείς.
- Ασθενείς με ALC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³ (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs).
- Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Η επίδραση της τοφασιτινίμης στην επανενεργοποίηση της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας είναι άγνωστη. Οι ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ηπατίτιδα Β ή C στη φάση της διαλογής αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με την τοφασιτινίμη, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα, σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες.

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου)

Έχουν παρατηρηθεί μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) σε ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη.

Σε μια τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή

Η τοφασιτινίμη ενδέχεται να επηρεάζει τις άμυνες του ξενιστή ενάντια σε κακοήθειες.

Σε μια τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση κακοηθειών, ιδιαίτερα NMSC, καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα, με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

NMSC, καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη έχει παρατηρηθεί και σε άλλες κλινικές μελέτες, καθώς και μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Παρατηρήθηκαν άλλες κακοήθειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, του καρκίνου του μαστού, του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του παγκρέατος.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας, εκτός από επιτυχώς θεραπευμένο μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος) η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές

θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος για όλους τους ασθενείς, ειδικότερα εκείνους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος (βλ. Πίνακα 7 στην παράγραφο 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Συνιστάται επίσης προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας πνευμονοπάθειας, καθώς μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάμεσης πνευμονοπάθειας (ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρα έκβαση), σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη σε κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, και μετά την κυκλοφορία του στην αγορά, παρότι ο ρόλος της αναστολής της κινάσης Janus (JAK) σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι γνωστός. Οι Ασιάτες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, είναι γνωστό ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο διάμεσης πνευμονοπάθειας, συνεπώς η θεραπεία αυτών των ασθενών πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα

Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σε κλινικές μελέτες, παρότι ο ρόλος της αναστολής της κινάσης Janus σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι γνωστός. Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ., ασθενείς με ιστορικό εκκολπωματίτιδας, ασθενείς με συνοδό χρήση κορτικοστεροειδών και/ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νεοεμφανιζόμενα κοιλιακά σημεία και συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως για την πρόωπη ταυτοποίηση διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Κατάγματα

Έχουν παρατηρηθεί κατάγματα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κατάγματα, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι γυναίκες ασθενείς και οι ασθενείς με χρήση κορτικοστεροειδών, ανεξάρτητα από την ένδειξη και τη δοσολογία.

Ηπατικά ένζυμα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8, δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων). Θα πρέπει να ασκείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), ιδιαιτέρως όταν ξεκινάει σε συνδυασμό με δυνητικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μεθοτρεξάτη. Μετά την έναρξη, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ηπατικών δοκιμασιών και η έγκαιρη διερεύνηση των αιτίων οποιωνδήποτε αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων παρατηρηθούν, για την αναγνώριση των πιθανών περιπτώσεων φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης. Επί υποψίας φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης, η χορήγηση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, μέχρι να αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Υπερευαισθησία

Μετά την κυκλοφορία της τοφασιτινίμης στην αγορά, αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερευαισθησίας που συνδέονται με τη χορήγησή του. Παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις όπως αγγειοοίδημα και κνίδωση και σημειώθηκαν σοβαρές αντιδράσεις. Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η χρήση της τοφασιτινίμης πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εργαστηριακές παράμετροι

Λεμφοκύτταρα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση λεμφοπενίας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αριθμοί λεμφοκυττάρων μικρότεροι από 750 κύτταρα/mm³, συσχετίστηκαν με μία αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων. Δεν συνιστάται η έναρξη ή η συνέχιση της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων μικρότερο από 750 κύτταρα/mm³. Τα λεμφοκύτταρα θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει των αριθμών των λεμφοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2).

Ουδετερόφιλα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση ουδετεροπενίας (κάτω από 2.000 κύτταρα/mm³) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³. Ο ANC θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει του ANC (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιμοσφαιρίνη

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με μειώσεις των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 9 g/dL. Η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρακολούθηση λιπιδίων

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξήσεις των παραμέτρων των λιπιδίων, όπως η ολική χοληστερόλη, η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και η χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Οι μέγιστες επιδράσεις γενικά παρατηρήθηκαν εντός 6 εβδομάδων. Η αξιολόγηση των παραμέτρων των λιπιδίων θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά από 8 εβδομάδες, έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας. Οι αυξήσεις στην ολική και την LDL χοληστερόλη που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ενδέχεται να μειωθούν στα επίπεδα που είχαν πριν από τη θεραπεία, με τη θεραπεία με στατίνες.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για τον διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές για υπογλυκαιμία μετά την έναρξη της τοφασιτινίμης σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για τον διαβήτη. Ενδέχεται να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης της αντιδιαβητικής φαρμακευτικής αγωγής σε περίπτωση που θα εμφανιστεί υπογλυκαιμία.

Εμβολιασμοί

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη, συνιστάται η πραγματοποίηση όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σε όλους τους ασθενείς, σε συμφωνία με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Συνιστάται να μη χορηγούνται εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών ταυτόχρονα με την τοφασιτινίμη. Η απόφαση της χρήσης εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς πριν από τη θεραπεία με την τοφασιτινίμη, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τυχόν προϋπάρχουσα ανοσοκαταστολή σε κάθε ασθενή.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμβολιασμού προφύλαξης για τον έρπη ζωστήρα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά, DMARDs. Εάν χορηγηθεί εμβόλιο έρπη ζωστήρα από ζώντες ιούς, θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό ανεμευλογιάς ή σε όσους είναι οροθετικοί για τον ιό του έρπη ζωστήρα (VZV). Εάν το ιστορικό της ανεμευλογιάς θεωρείται αμφίβολο ή αναξιόπιστο, συνιστάται ο έλεγχος των αντισωμάτων έναντι του ιού του έρπη ζωστήρα (VZV).

Ο εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες, αλλά κατά προτίμηση 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της χορήγησης της τοφασιτινίμης ή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού αναφορικά με ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δευτεροπαθή μετάδοση λοίμωξης από εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη.

Απόφραξη του γαστρεντερικού με μη παραμορφώσιμο σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση δισκίων τοφασιτινίμης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα στένωση του γαστρεντερικού βαριάς μορφής (παθολογική ή ιατρογενή). Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για αποφρακτικά συμπτώματα σε ασθενείς με γνωστές στενώσεις που συνδέονται με την κατάποση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούν μη παραμορφώσιμο σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Περιεχόμενο εκδόχων

Τα δισκία τοφασιτινίμης παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχουν σορβιτόλη. Η προσθετική επίδραση της συγχορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και της πρόσληψης σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) μέσω της τροφής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Η περιεκτικότητα της σορβιτόλης στα φαρμακευτικά προϊόντα για χρήση από του στόματος μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για χρήση από του στόματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

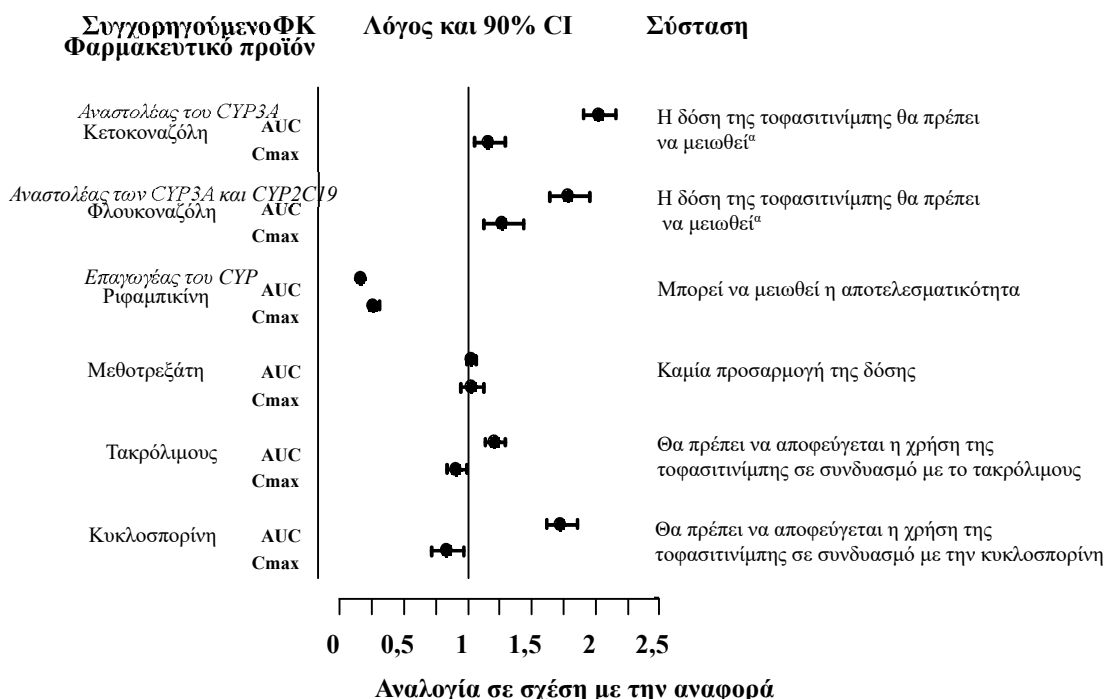
Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) της τοφασιτινίμης

Καθώς η τοφασιτινίμη μεταβολίζεται από το CYP3A4, η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 είναι πιθανή. Η έκθεση στην τοφασιτινίμη αυξάνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη), ή όταν η χορήγηση ενός ή περισσότερων συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων προκαλεί τόσο μέτρια αναστολή του CYP3A4 όσο και ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ., φλουконаζόλη), (βλ. παράγραφο 4.2).

Η έκθεση στην τοφασιτινίμη μειώνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ., ριφαμπικίνη). Οι αναστολείς του CYP2C19 ως μονοθεραπεία, ή της P-γλυκοπρωτεΐνης είναι απίθανο να αλλάξουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης.

Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4), φλουконаζόλη (μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ισχυρός αναστολέας του CYP2C19), τακρόλιμους (ήπιος αναστολέας του CYP3A4) και κυκλοσπορίνη (μέτριος αναστολέας του CYP3A4) αύξησε την AUC της τοφασιτινίμης, ενώ η ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP) μείωσε την AUC της τοφασιτινίμης. Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ., τη ριφαμπικίνη) ενδέχεται να προκαλέσει απώλεια ή μείωση της κλινικής ανταπόκρισης (βλ. Σχήμα 1). Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με την τοφασιτινίμη δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη και φλουконаζόλη αύξησε τη C_{max} της τοφασιτινίμης, ενώ με τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη και ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} της τοφασιτινίμης. Η ταυτόχρονη χορήγηση με μεθοτρεξάτη 15-25 mg μία φορά την εβδομάδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης



Σημείωση: Η ομάδα αναφοράς είναι η χορήγηση τοφασιτινίμης ως μονοθεραπεία.

^α Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg (ως επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο) μία φορά ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν 11 mg (ως δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης) μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενδεχόμενο επίδρασης της τοφασιτινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των αντισυλληπτικών από του στόματος, λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, σε υγιείς γυναίκες εθελόντριες.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με μεθοτρεξάτη 15-25 mg μία φορά την εβδομάδα μείωσε την AUC και τη C_{max} της μεθοτρεξάτης κατά 10% και 13%, αντίστοιχα. Ο βαθμός της μείωσης της έκθεσης στη μεθοτρεξάτη δεν επιβάλλει τροποποιήσεις στην εξατομικευμένη δοσολογία της μεθοτρεξάτης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση της τοφασιτινίμης σε εγκύους. Η τοφασιτινίμη έχει καταδειχθεί ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια και ότι επιδρά στον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, η χρήση της τοφασιτινίμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την τοφασιτινίμη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοφασιτινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η τοφασιτινίμη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, η χρήση της τοφασιτινίμης κατά τη διάρκεια του θηλασμού αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη δυνητική επίδραση αναφορικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Η τοφασιτινίμη μείωσε τη γονιμότητα των θηλυκών, αλλά όχι τη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοφασιτινίμη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). Σε όλο τον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας που εκτέθηκε, οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν με την τοφασιτινίμη ήταν η πνευμονία (1,7%), ο έρπης ζωστήρας (0,6%), η ουρολοίμωξη (0,4%), η κυτταρίτιδα (0,4%), η εκκολπωματίτιδα (0,3%) και η σκληροκοειδίτιδα (0,2%). Μεταξύ των ευκαιριακών λοιμώξεων, αναφέρθηκαν φυματίωση και άλλες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, από κρυπτόκοκκο, ιστοπλάσμωση, καντιντίαση του οισοφάγου, έρπης ζωστήρας σε πολλά δερμοτόμια, λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό και ιό BK, καθώς και λιστερίωση με την τοφασιτινίμη. Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει διάχυτη αντί για εντοπισμένη νόσο. Μπορεί επίσης να παρουσιαστούν άλλες σοβαρές λοιμώξεις που δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (π.χ., κοκκιδιοειδομυκητίαση).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών σε διπλά τυφλές, εικονικού φαρμάκου ή MTX ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν η κεφαλαλγία (3,9%), οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,8%), η ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,3%), η διάρροια (2,9%), η ναυτία (2,7%) και η υπέρταση (2,2%).

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών των διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ή με μεθοτρεξάτη μελετών, ήταν 3,8% για ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη. Οι πιο συχνές λοιμώξεις που είχαν ως αποτέλεσμα διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ήταν ο έρπης ζωστήρας (0,19%) και η πνευμονία (0,15%).

Ψωριασική αρθρίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη, ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη, ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ελκώδη κολίτιδα και παρουσιάζονται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και κατηγορία συχνότητας και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία Γρίπη Έρπης ζωστήρας Ουρολοίμωξη Κολίτιδα Βρογχίτιδα ΡΙνοφαρυγγίτιδα Φαρυγγίτιδα	Φυματίωση Εκκολπωμάτιδα Πυελονεφρίτιδα Κυτταρίτιδα Απλός έρπης Ιογενής γαστρεντερίτιδα Ιογενής λοίμωξη	Σηψαιμία Σηψαιμία από ουρολοίμωξη Διάχυτη φυματίωση Βακτηριαμία Πνευμονία από <i>Pneumocystis jirovecii</i> Πνευμονία από πνευμονιόκοκκο Βακτηριακή πνευμονία Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό Βακτηριακή αρθρίτιδα	Φυματίωση του κεντρικού νευρικού συστήματος Μηνιγγίτιδα από κρυπτόκοκκο Νεκρωτική περιτονίτιδα Εγκεφαλίτιδα Βακτηριαμία από σταφυλόκοκκο Λοίμωξη από σύμπλεγμα από μυκοβακτηρίδιο <i>avium</i> Άτυπη μυκοβακτηριακή ή λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		Καρκίνος του πνεύμονα Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος	Λέμφωμα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία Αναμία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Υπερευαισθησία* Αγγειοοίδημα* Κνίδωση*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Δυσλιπιδαιμία Υπερλιπιδαιμία Αφυδάτωση			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραίσθησία			
Καρδιακές διαταραχές		Έμφραγμα του μυοκαρδίου			

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Φλεβική θρομβοεμβολή**			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Δύσπνοια Συμφόρηση κόλπων του προσώπου			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Έμετος Διάρροια Ναυτία Γαστρίτιδα Δυσπεψία				
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατική στεάτωση Αυξημένα ηπατικά ένζυμα Αυξημένες τρανσαμινάσες Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλοτρανσφεράση	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Ακμή	Ερύθημα Κνησμός			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Διόγκωση άρθρωσης Τενοντίτιδα	Μυοσκελετικός πόνος		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα, περιφερικό	Πυρεξία Κόπωση			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη χοληστερόλη αίματος Αυξημένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη Αυξημένο σωματικό βάρος			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Διάταση συνδέσμου Διάστρεμμα μυός			

*Αυθόρμητη αναφορά δεδομένων

**Η φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνει την ΠΕ, την ΕΒΦΘ και τη φλεβική θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Φλεβική θρομβοεμβολή

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362), τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα

καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη και δόσοεξαρτώμενη επίπτωση ΦΘΕ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παράγραφο 5.1). Η πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν σοβαρά και ορισμένα προκάλεσαν τον θάνατο. Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για την ΠΕ για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) και 0,06 (0,01-0,17) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για την ΠΕ ήταν 2,93 (0,79-10,83) και 8,26 (2,49, 27,43) για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη όπου παρατηρήθηκε ΠΕ, η πλειονότητα (97%) είχε παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Στις συνδυασμένες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και Φάσης 3, δεν παρατηρήθηκαν καθόλου συμβάντα ΦΘΕ σε 420 ασθενείς (233 ασθενο-έτη παρατήρησης) που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη έως και 48 εβδομάδες.

Συνολικές λοιμώξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 3, τα ποσοστά λοιμώξεων στο διάστημα 0 – 3 μηνών, στις ομάδες μονοθεραπείας με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 616 ασθενείς) και 10 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 642 ασθενείς) ήταν 16,2% (100 ασθενείς) και 17,9% (115 ασθενείς), αντίστοιχα, συγκριτικά με 18,9% (23 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (συνολικά 122 ασθενείς). Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 3 με λήψη DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, τα ποσοστά λοιμώξεων στο διάστημα 0 – 3 μηνών, στις ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 973 ασθενείς) και 10 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 969 ασθενείς) συν DMARDs ήταν 21,3% (207 ασθενείς) και 21,8% (211 ασθενείς), αντίστοιχα, συγκριτικά με 18,4% (103 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν DMARDs (συνολικά 559 ασθενείς).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και η ρινοφαρυγγίτιδα (3,7% και 3,2%, αντίστοιχα).

Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων με την τοφασιτινίμη στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας σε όλες τις εκθέσεις (σύνολο 4.867 ασθενείς) ήταν 46,1 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη (43,8 και 47,2 ασθενείς με συμβάντα για τα 5 mg και για τα 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς (συνολικά 1.750) που έλαβαν μονοθεραπεία, η επίπτωση ήταν 48,9 και 41,9 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τα 5 mg και για τα 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Για τους ασθενείς (συνολικά 3.117) που έλαβαν DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, η επίπτωση ήταν 41,0 και 50,3 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τα 5 mg και για τα 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Στις συνδυασμένες κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και Φάσης 3, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου έως και 16 εβδομάδων, η συχνότητα των λοιμώξεων στην ομάδα της τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως (185 ασθενείς) ήταν 27,6% και η συχνότητα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (187 ασθενείς) ήταν 23,0%. Στις συνδυασμένες κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και Φάσης 3, μεταξύ των 316 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως για έως και 48 εβδομάδες, η συχνότητα των λοιμώξεων ήταν 35,1%.

Σοβαρές λοιμώξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών και 24 μηνών, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων στην ομάδα μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 1,7 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη. Στην ομάδα μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, η επίπτωση ήταν 1,6 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, 0 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τον πληθυσμό του εικονικού φαρμάκου και 1,9 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την ομάδα της μεθοτρεξάτης.

Σε μελέτες διάρκειας 6, 12 ή 24 μηνών, η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων στις ομάδες τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και 10 mg δύο φορές ημερησίως συν DMARDs ήταν 3,6 και 3,4 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,7 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν DMARD.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας σε όλες τις εκθέσεις, τα συνολικά ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,4 και 3,0 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τις ομάδες τοφασιτινίμης των 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Στις πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις συγκαταλέγονταν η πνευμονία, ο έρπης ζωστήρας, η ουρολοίμωξη, η κυτταρίτιδα, η γαστρεντερίτιδα και η εκκολπωματίτιδα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μεγάλη (N=4.362), τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με RA, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τις σοβαρές λοιμώξεις για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23) και 2,44 (2,02, 2,92) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για τις σοβαρές λοιμώξεις ήταν 1,17 (0,92, 1,50) και 1,48 (1,17, 1,87) για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Στις συνδυασμένες κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και Φάσης 3, μεταξύ των 316 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως για έως και 48 εβδομάδες, υπήρξε μία σοβαρή λοίμωξη (άσηπτη μηνιγγίτιδα) η οποία απέδωσε αναλογία 0,43 ασθενών με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη.

Σοβαρές λοιμώξεις σε ηλικιωμένους

Από τους 4.271 ασθενείς που εντάχθηκαν στις μελέτες I-VI (βλ. παράγραφο 5.1) για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, συνολικά 608 ασθενείς με RA ήταν 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 85 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω. Η συχνότητα σοβαρής λοίμωξης μεταξύ των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη ήταν υψηλότερη από ό,τι σε ασθενείς κάτω των 65 ετών (4,8 ανά 100 ασθενο-έτη έναντι 2,4 ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα).

Σε μια μεγάλη (N=4.362), τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με RA, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με αναστολείς του TNF και με την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4). Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τις σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν 4,03 (3,02, 5,27), 5,85 (4,64, 7,30) και 3,73 (2,81, 4,85) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF, αντίστοιχα.

Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για τις σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν 1,08 (0,74, 1,58) και 1,55 (1,10, 2,19) για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Σοβαρές λοιμώξεις από μη παρεμβατική, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας

Τα δεδομένα από μια μη παρεμβατική, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας που αξιολόγησαν την τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα από ένα μητρώο (US Corona) κατέδειξαν ότι παρατηρήθηκε αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων για το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 11 mg χορηγούμενο μία φορά ημερησίως σε σχέση με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg χορηγούμενο δύο φορές ημερησίως. Τα αδρά ποσοστά εμφάνισης (95% CI) (δηλαδή μη προσαρμοσμένα με βάση την ηλικία ή το φύλο) από τη διαθεσιμότητα κάθε σκεύασματος στους 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν 3,45 (1,93, 5,69) και 2,78 (1,74, 4,21) και 36 μήνες ήταν 4,71 (3,08, 6,91) και 2,79 (2,01, 3,77) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης 11 mg μία φορά ημερησίως και στην ομάδα επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων 5 mg, αντίστοιχα. Η μη προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου ήταν 1,30 (95% CI: 0,67, 2,50) στους 12 μήνες και 1,93 (95% CI: 1,15, 3,24) στους 36 μήνες για τη δόση του δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης 11 mg μία φορά ημερησίως συγκριτικά με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg δύο φορές ημερησίως. Τα δεδομένα βασίζονται σε μικρό αριθμό ασθενών με συμβάντα που παρατηρήθηκαν με σχετικά μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης και περιορισμένο χρόνο παρακολούθησης.

Επανενεργοποίηση του ιού

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη, οι οποίοι είναι Ιάπωνες ή Κορεάτες ή ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά, DMARDs ή ασθενείς με ALC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/ mm^3 , ή ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 10 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για έρπη ζωστήρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε μια αύξηση στα συμβάντα έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την τοφασιτινίμη, σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF. Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τον έρπητα ζωστήρα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) και 1,18 (0,90, 1,52) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Λεμφοκύτταρα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ALC κάτω από 500 κύτταρα/ mm^3 στο 0,3% των ασθενών και για τον ALC μεταξύ 500 και 750 κύτταρα/ mm^3 στο 1,9% των ασθενών, για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ALC κάτω από 500 κύτταρα/ mm^3 στο 1,3% των ασθενών και για τον ALC μεταξύ 500 και

750 κύτταρα/mm³ στο 8,4% των ασθενών, για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά.

Επιβεβαιωμένοι ALC μικρότεροι από 750 κύτταρα/mm³ συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ANC κάτω από 1.000 κύτταρα/mm³ στο 0,08% των ασθενών για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά. Δεν παρατηρήθηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις στον ANC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ σε καμία ομάδα θεραπείας. Δεν υπήρξε καμία σαφής σχέση μεταξύ της ουδετεροπενίας και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το μοτίβο και η επίπτωση των επιβεβαιωμένων μειώσεων του ANC παρέμειναν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμοπετάλια

Οι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 3 (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα) ήταν απαραίτητο να έχουν αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 100.000 κύτταρα/mm³ ώστε να είναι κατάλληλοι για ένταξη, συνεπώς, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τους ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων < 100.000 κύτταρα/mm³ πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη.

Δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων

Όχι συχνά, παρατηρήθηκαν επιβεβαιωμένες αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα μεγαλύτερες από 3 φορές υψηλότερες από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (3 x ULN) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, η τροποποίηση του σχήματος θεραπείας, όπως η μείωση της δόσης του συγχρησιμοποιούμενου τροποποιητικού της νόσου αντιρρευματικού φαρμάκου (DMARD), η διακοπή της τοφασιτινίμης ή η μείωση της δόσης της τοφασιτινίμης, οδήγησε σε μείωση των ηπατικών ενζύμων ή επάνοδό τους στα φυσιολογικά επίπεδα.

Στο ελεγχόμενο τμήμα της μελέτης μονοθεραπείας φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (0 – 3 μήνες) (μελέτη I, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 1,65%, 0,41% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 1,65%, 0,41% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στη μελέτη μονοθεραπείας φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (0 – 24 μήνες) (μελέτη VI, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 7,1%, 3,0% και 3,0% των ασθενών που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 3,3%, 1,6% και 1,5% των ασθενών που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στο ελεγχόμενο τμήμα των μελετών φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου (0 – 3 μήνες) (μελέτες II-V, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 0,9%, 1,24% και 1,14% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 0,72%, 0,5% και 0,31% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στις μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε μονοθεραπεία, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3x ULN στο 1,1% και στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST

μεγαλύτερες από 3x ULN σε <1,0% και στις δύο ομάδες 5 mg και 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Στις μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3x ULN στο 1,8% και στο 1,6% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3x ULN σε <1,0% και στις δύο ομάδες 5 mg και 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες ή ίσες με 3x ULN στο 6,01%, στο 6,54% και στο 3,77% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες ή ίσες με 3x ULN στο 3,21%, στο 4,57% και στο 2,38% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα.

Λιπίδια

Οι αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) αξιολογήθηκαν αρχικά στον 1 μήνα μετά την έναρξη της τοφασιτινίμης στις ελεγχόμενες, διπλά τυφλές, κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις σε αυτό το χρονικό σημείο και παρέμειναν σταθερές από αυτό το σημείο και έπειτα.

Οι αλλαγές στις παραμέτρους των λιπιδίων, από την έναρξη έως τη λήξη της μελέτης (6 – 24 μήνες), στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συνοψίζονται παρακάτω:

- Η μέση LDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 15% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 20% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 12, ενώ αυξήθηκε κατά 16% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 19% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 24.
- Η μέση HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 17% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 18% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 12, ενώ αυξήθηκε κατά 19% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 20% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 24.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με τοφασιτινίμη, τα επίπεδα των λιπιδίων επέστρεψαν στις τιμές της έναρξης.

Οι μέσοι λόγοι LDL χοληστερόλης/HDL χοληστερόλη και Απολιποπρωτεΐνης B (ApoB)/ApoA1 παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητοι στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη και στην ApoB μειώθηκαν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία ως ανταπόκριση στη θεραπεία με στατίνη.

Στους πληθυσμούς μακροχρόνιας ασφάλειας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων παρέμειναν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, οι αλλαγές στις παραμέτρους των λιπιδίων από την έναρξη έως τους 24 μήνες συνοψίζονται παρακάτω:

- Η μέση LDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 13,80%, 17,04% και 5,50% στους ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα, κατά τον Μήνα 12. Κατά τον Μήνα 24, η αύξηση ήταν 12,71%, 18,14% και 3,64%, αντίστοιχα.
- Η μέση HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 11,71%, 13,63% και 2,82% στους ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα, κατά τον Μήνα 12. Κατά τον Μήνα 24, η αύξηση ήταν 11,58%, 13,54% και 1,42%, αντίστοιχα.

Εμφραγμα του μυοκαρδίου

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) και 0,16 (0,07, 0,31) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν ελάχιστα θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου με παρεμφερή ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Στο πλαίσιο της μελέτης απαιτήθηκε η παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 έτη.

Κακοήθειες εξαιρουμένων του NMSC

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τον καρκίνο του πνεύμονα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) και 0,13 (0,05, 0,26) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Στο πλαίσιο της μελέτης απαιτήθηκε η παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 έτη.

Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για το λέμφωμα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) και 0,02 (0,00, 0,10) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με τοφασιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για έως και μια μεμονωμένη δόση των 100 mg σε υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι περισσότερο από το 95% της χορηγούμενης δόσης αναμένεται να αποβληθεί εντός 24 ωρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Εκλεκτικά Ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA29

Μηχανισμός δράσης

Η τοφασιτινίμη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της οικογένειας JAK. Σε ενζυμικούς προσδιορισμούς, η τοφασιτινίμη αναστέλλει τις JAK1, JAK2, JAK3 και, σε μικρότερο βαθμό, την TyK2. Αντίθετα, η τοφασιτινίμη έχει υψηλότερο βαθμό εκλεκτικότητας έναντι άλλων κινασών στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Σε ανθρώπινα κύτταρα, η τοφασιτινίμη αναστέλλει, κατά προτίμηση, τη σηματοδότηση από ετεροδιμερείς υποδοχείς κυτοκινών που συσχετίζονται με την JAK3 ή/και την JAK1, με λειτουργική εκλεκτικότητα έναντι υποδοχέων κυτοκινών που εκτελούν σηματοδότηση μέσω ζευγών JAK2. Η αναστολή των JAK1 και JAK3 από την τοφασιτινίμη εξασθενεί τη σηματοδότηση των ιντερλευκινών (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) και των ιντερφερονών τύπου I και τύπου II, γεγονός που προκαλεί τροποποίηση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με τοφασιτινίμη για έως και 6 μήνες συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενες μειώσεις των κυκλοφορούντων CD16/56+ κυττάρων φυσικών φονέων (NK), με τις εκτιμώμενες μέγιστες μειώσεις να εμφανίζονται περίπου 8-10 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτές οι αλλαγές υποχωρούσαν γενικά εντός 2-6 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στους αριθμούς των B κυττάρων. Οι αλλαγές στον αριθμό των κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων και των υποκατηγοριών των T-λεμφοκυττάρων (CD3+, CD4+ και CD8+) ήταν μικρές και ασυνεπείς.

Μετά από μακροχρόνια θεραπεία (διάμεση διάρκεια θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 ετών περίπου), οι αριθμοί των CD4+ και CD8+ παρουσίασαν διάμεσες μειώσεις 28% και 27%, αντίστοιχα, σε σχέση με την έναρξη. Σε αντίθεση με την παρατηρηθείσα μείωση μετά από βραχυχρόνια χορήγηση δόσης, οι αριθμοί των CD16/56+ κυττάρων φυσικών φονέων παρουσίασαν διάμεση αύξηση 73% σε σχέση με την έναρξη. Οι αριθμοί των CD19+ B κυττάρων δεν παρουσίασαν καμία περαιτέρω αύξηση μετά τη μακροχρόνια θεραπεία με τοφασιτινίμη. Όλες αυτές οι αλλαγές στις υποκατηγορίες των λεμφοκυττάρων επανήλθαν προς την τιμή που είχαν κατά την έναρξη, μετά την προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη συσχέτισης μεταξύ των σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων ή του έρπη ζωστήρα και των αριθμών των υποκατηγοριών των λεμφοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για την παρακολούθηση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων).

Οι αλλαγές στα επίπεδα των ολικών IgG, IgM και IgA στον ορό σε διάστημα χορήγησης δόσης τοφασιτινίμης διάρκειας 6 μηνών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν μικρές, όχι δόσοεξαρτώμενες και παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας απουσία συστηματικής χυμικής καταστολής.

Μετά τη θεραπεία με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) στον ορό και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης της δόσης. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη CRP κατά τη θεραπεία με την τοφασιτινίμη δεν αντιστράφηκαν πλήρως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη διάρκεια φαρμακοδυναμικής δράσης συγκριτικά με τον χρόνο ημίσειας ζωής.

Μελέτες εμβολίων

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ξεκίνησαν να λαμβάνουν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση στο αντιγριπικό εμβόλιο ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες: τοφασιτινίμη (57%) και εικονικό φάρμακο (62%). Για το πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου, ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση ήταν ο εξής: 32% σε ασθενείς που λάμβαναν τόσο τοφασιτινίμη όσο και μεθοτρεξάτη, 62% σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμη, 62% σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη και 77% για το εικονικό φάρμακο. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν σε μια ξεχωριστή μελέτη με το εμβόλιο της γρίπης και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Πραγματοποιήθηκε μια ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με μεθοτρεξάτη, οι οποίοι ανοσοποιήθηκαν με εμβόλιο ζωντανού εξασθενημένου ιού έρπητα 2 έως 3 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν ενδείξεις χυμικής και διαμεσολαβούμενης από κύτταρα απόκρισης στον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV) στις 6 εβδομάδες, τόσο στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη όσο και στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Αυτές οι αποκρίσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 50 ετών και άνω. Ένας ασθενής χωρίς προηγούμενο ιστορικό λοίμωξης από ανεμευλογιά και χωρίς αντισώματα κατά του ιού της ανεμευλογιάς κατά την έναρξη, παρουσίασε διασπορά του στελέχους του εμβολίου της ανεμευλογιάς, 16 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Η τοφασιτινίμη διακόπηκε και ο ασθενής ανάρρωσε μετά από θεραπεία με τυπικές δόσεις αντιϊκού φαρμακευτικού προϊόντος. Μετέπειτα, αυτός ο ασθενής παρουσίασε ισχυρή, παρότι καθυστερημένη, χυμική και κυτταρική απόκριση στο εμβόλιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμης αξιολογήθηκαν σε 6 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες, πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία είχε διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR). Ο πίνακας 8 παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον σχεδιασμό και τα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των αντίστοιχων μελετών.

Πίνακας 8: Κλινικές μελέτες φάσης 3 των δόσεων τοφαστινίμπης 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ)

Μελέτες	Μελέτη I (ORAL Solo)	Μελέτη II (ORAL Sync)	Μελέτη III (ORAL Standard)	Μελέτη IV (ORAL Scan)	Μελέτη V (ORAL Step)	Μελέτη VI (ORAL Start)	Μελέτη VII (ORAL Strategy)
Πληθυσμός	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Χωρίς προηγούμενη λήψη MTX ^α	MTX-IR
Φάρμακο ελέγχου	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο	Εικονικό φάρμακο	Μεθοτρεξάτη	MTX, ADA
Θεραπεία υποβάθρου	Καμία ^β	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Καμία ^β	3 παράλληλα σκέλη: • Μονοθεραπεία με τοφαστινίμπη • Τοφαστινίμπη+MTX • ADA+MTX
Βασικά χαρακτηριστικά	Μονοθεραπεία	Διάφορα csDMARD	Δραστικό φάρμακο ελέγχου (ADA)	Ακτινογραφία	TNFi-IR	Μονοθεραπεία, Δραστικό συγκριτικό φάρμακο (μεθοτρεξάτη), ακτινογραφία	Τοφαστινίμπη με και χωρίς MTX σε σύγκριση με ADA με MTX
Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	610	792	717	797	399	956	1.146
Συνολική διάρκεια της μελέτης	6 μήνες	1 έτος	1 έτος	2 έτη	6 μήνες	2 έτη	1 έτος
Συνοδά πρωτογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ^γ	Μήνας 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(TKE) < 2,6	Μήνας 6: ACR20 DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI	Μήνας 6: ACR20 DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI	Μήνας 6: ACR20 mTSS DAS28-4(TKE) < 2,6 Μήνας 3: HAQ-DI	Μήνας 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(TKE) < 2,6	Μήνας 6: mTSS ACR70	Μήνας 6: ACR50
Χρόνος υποχρεωτικής μετάβασης από εικονικό φάρμακο σε θεραπεία διάσωσης με τοφαστινίμπη, σε δόση 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως	Μήνας 3	Μήνας 6 (οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και είχαν βελτίωση < 20% στον αριθμό διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων μετέβησαν σε θεραπεία με τοφαστινίμπη κατά τον Μήνα 3)			Μήνας 3	ΔΕ	ΔΕ

^α ≤ 3 εβδομαδιαίες δόσεις (χωρίς προηγούμενη λήψη μεθοτρεξάτης).

^β Επιτρέπονταν τα ανθελονοσιακά.

^γ Συνοδά πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν τα εξής: μέση μεταβολή της mTSS από την έναρξη, ποσοστό ασθενών που πέτυχαν αποκρίσεις ACR20 ή ACR70, μέση μεταβολή του HAQ-DI από την έναρξη, ποσοστό ασθενών που πέτυχαν DAS28-4(TKE) < 2,6 (ύφεση).

mTSS=τροποποιημένη Συνολική Βαθμολογία Sharp, ACR20(70)=βελτίωση κατά ≥ 20% (≥ 70%) βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, DAS28=Βαθμολογία Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, TKE=Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών, HAQ-DI=Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας, DMARD=τροποποιητικό της νόσου, αντιρευματικό φάρμακο, IR=άτομο που παρουσίασε ανεπαρκή ανταπόκριση, csDMARD=συμβατικό, συνθετικό DMARD, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται, ADA=αδαλιμουμάμπη, MTX=μεθοτρεξάτη.

Κλινική ανταπόκριση

Ανταπόκριση ACR

Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη και πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR20, ACR50 και ACR70 στις Μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start και ORAL Strategy παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με 5 mg είτε με 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως είχαν στατιστικά σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης ACR20, ACR50 και ACR70 κατά τον Μήνα 3 και τον Μήνα 6 σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (ή σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη στη μελέτη ORAL Start).

Στην πορεία της μελέτης ORAL Strategy, οι ανταποκρίσεις με 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως + MTX ήταν αριθμητικά παρόμοιες συγκριτικά με 40 mg αδαλιμουμάμης + MTX, επιπλέον και στα δύο σχήματα οι ανταποκρίσεις ήταν αριθμητικά μεγαλύτερες σε σχέση με την ανταπόκριση με 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς, ανεξάρτητα από την κατάσταση του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή την κατάσταση της νόσου. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν ταχύς (ακόμη και από την εβδομάδα 2 στις μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync και ORAL Step) και ο βαθμός της ανταπόκρισης συνέχισε να βελτιώνεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Όπως ισχύει για τη συνολική ανταπόκριση ACR σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως, καθεμία από τις συνιστώσες της ανταπόκρισης ACR βελτιώθηκε σταθερά συγκριτικά με την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων των εξής: αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή και τον ιατρό, βαθμολογίες δείκτη αναπηρίας, εκτίμηση του πόνου και CRP συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν μεθοτρεξάτη ή άλλα DMARDs σε όλες τις μελέτες.

Πίνακας 9: Ποσοστό (%) ασθενών με ανταπόκριση ACR

ORAL Solo: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD				
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο N = 122	Μονοθεραπεία με 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως N = 241	Μονοθεραπεία με 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως N = 243
ACR20	Μήνας 3	26	60***	65***
	Μήνας 6	ΔΕ	69	71
ACR50	Μήνας 3	12	31***	37***
	Μήνας 6	ΔΕ	42	47
ACR70	Μήνας 3	6	15*	20***
	Μήνας 6	ΔΕ	22	29
ORAL Sync: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD				
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο + DMARD(s) N = 158	5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως + DMARD(s) N = 312	10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως + DMARD(s) N = 315
ACR20	Μήνας 3	27	56***	63***
	Μήνας 6	31	53***	57***
	Μήνας 12	ΔΕ	51	56
ACR50	Μήνας 3	9	27***	33***
	Μήνας 6	13	34***	36***
	Μήνας 12	ΔΕ	33	42
ACR70	Μήνας 3	2	8**	14***
	Μήνας 6	3	13***	16***

	Μήνας 12	ΔΕ	19		25
ORAL Standard: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο	Τοφασιτινίμπη δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη		Αδαλιμουμάμπη 40 mg QOW + Μεθοτρεξάτη
ACR20		N = 105	5 mg N = 198	10 mg N = 197	N = 199
	Μήνας 3	26	59***	57***	56***
	Μήνας 6	28	51***	51***	46**
	Μήνας 12	ΔΕ	48	49	48
ACR50	Μήνας 3	7	33***	27***	24***
	Μήνας 6	12	36***	34***	27**
	Μήνας 12	ΔΕ	36	36	33
ACR70	Μήνας 3	2	12**	15***	9*
	Μήνας 6	2	19***	21***	9*
	Μήνας 12	ΔΕ	22	23	17
ORAL Scan: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N = 156	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 316		10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 309
ACR20	Μήνας 3	27	55***		66***
	Μήνας 6	25	50***		62***
	Μήνας 12	ΔΕ	47		55
	Μήνας 24	ΔΕ	40		50
ACR50	Μήνας 3	8	28***		36***
	Μήνας 6	8	32***		44***
	Μήνας 12	ΔΕ	32		39
	Μήνας 24	ΔΕ	28		40
ACR70	Μήνας 3	3	10**		17***
	Μήνας 6	1	14***		22***
	Μήνας 12	ΔΕ	18		27
	Μήνας 24	ΔΕ	17		26
ORAL Step: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N = 132	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 133		10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N = 134
ACR20	Μήνας 3	24	41*		48***
	Μήνας 6	ΔΕ	51		54
ACR50	Μήνας 3	8	26***		28***
	Μήνας 6	ΔΕ	37		30
ACR70	Μήνας 3	2	14***		10*
	Μήνας 6	ΔΕ	16		16
ORAL Start: Χωρίς προηγούμενη λήψη Μεθοτρεξάτης					
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	Μεθοτρεξάτη N = 184	Μονοθεραπεία με 5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N = 370		Μονοθεραπεία με 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N = 394

ACR20	Μήνας 3	52	69***	77***
	Μήνας 6	51	71***	75***
	Μήνας 12	51	67**	71***
	Μήνας 24	42	63***	64***
ACR50	Μήνας 3	20	40***	49***
	Μήνας 6	27	46***	56***
	Μήνας 12	33	49**	55***
	Μήνας 24	28	48***	49***
ACR70	Μήνας 3	5	20***	26***
	Μήνας 6	12	25***	37***
	Μήνας 12	15	28**	38***
	Μήνας 24	15	34***	37***
ORAL Strategy: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη				
Καταληκτικό σημείο	Χρόνος	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N=384	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=376	Αδαλιμουμάμπη + Μεθοτρεξάτη N=386
ACR20	Μήνας 3	62,50	70,48†	69,17
	Μήνας 6	62,84	73,14†	70,98
	Μήνας 12	61,72	70,21†	67,62
ACR50	Μήνας 3	31,51	40,96†	37,31
	Μήνας 6	38,28	46,01†	43,78
	Μήνας 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Μήνας 3	13,54	19,41†	14,51
	Μήνας 6	18,23	25,00†	20,73
	Μήνας 12	21,09	28,99†	25,91

*p<0,05

**p<0,001

***p < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου (έναντι Μεθοτρεξάτης για την ORAL Start),

†p<0,05 – 5 mg τοφασιτινίμπης + MTX έναντι 5 mg τοφασιτινίμπης για την ORAL Strategy, (φυσιολογικές τιμές p χωρίς προσαρμογή πολλαπλών συγκρίσεων)

QOW=κάθε δύο εβδομάδες, N=αριθμός ατόμων που αναλύθηκαν, ACR20/50/70=βελτίωση κατά ≥ 20, 50, 70% βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται. MTX=μεθοτρεξάτη

Ανταπόκριση DAS28-4(TKE)

Οι ασθενείς στις μελέτες φάσης 3 είχαν μέση Βαθμολογία Δραστηριότητας Νόσου (DAS28-4[TKE]) 6,1 - 6,7 κατά την έναρξη. Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις της DAS28-4(TKE) από την έναρξη (μέση βελτίωση) της τάξης του 1,8 – 2,0 και 1,9 – 2,2 στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόσεις 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (0,7 – 1,1) κατά τον μήνα 3. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση DAS28 (DAS28-4(TKE) < 2,6) στην ORAL Step, την ORAL Sync και την ORAL Standard παρουσιάζεται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Αριθμός (%) ατόμων που πέτυχαν ύφεση DAS28-4(TKE) < 2,6 τους μήνες 3 και 6

	Χρονικό σημείο	N	%
ORAL Step: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF			
5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 3	133	6
10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 3	134	8*
Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 3	132	2
ORAL Sync: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD			
5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως	Μήνας 6	312	8*
10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως	Μήνας 6	315	11***
Εικονικό φάρμακο	Μήνας 6	158	3
ORAL Standard: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη			
5 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 6	198	6*
10 mg Τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 6	197	11***
Αδαλιμουμάμη 40 mg SC QOW + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 6	199	6*
Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη	Μήνας 6	105	1

*p < 0,05, ***p < 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου, SC= υποδόρια, QOW= κάθε δύο εβδομάδες, N= αριθμός ατόμων που αναλύθηκαν, DAS28= Κλίμακα Ενεργότητας της Νόσου σε 28 αρθρώσεις, TKE=Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών.

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη μελέτη ORAL Scan και ORAL Start, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε με τη μέση μεταβολή από την έναρξη στην mTSS και στις συνιστώσες της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος (Joint Space Narrowing, JSN), κατά τους μήνες 6 και 12.

Στη μελέτη ORAL Scan, η τοφασιτινίμπη σε δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως συν μεθοτρεξάτη υποβάθρου προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν μεθοτρεξάτη κατά τους μήνες 6 και 12. Όταν χορηγήθηκε σε δόση 5 mg δύο φορές ημερησίως, η τοφασιτινίμπη συν μεθοτρεξάτη παρουσίασε παρόμοιες επιδράσεις στη μέση εξέλιξη της δομικής βλάβης (όχι στατιστικά σημαντικές). Η ανάλυση των βαθμολογιών διάβρωσης και JSN ήταν σύμφωνη με τα συνολικά αποτελέσματα.

Στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν μεθοτρεξάτη, το 78% των ασθενών δεν παρουσίασε καθόλου ακτινολογική εξέλιξη (μεταβολή της βαθμολογίας mTSS μικρότερη από ή ίση με 0,5) κατά τον μήνα 6 συγκριτικά με το 89% και το 87% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμπης (συν μεθοτρεξάτη) δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα (που ήταν και στις δύο δόσεις σημαντική σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου συν μεθοτρεξάτη).

Στη μελέτη ORAL Start, η μονοθεραπεία με τοφασιτινίμπη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη κατά τους μήνες 6 και 12, όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 11, η οποία επίσης διατηρήθηκε κατά τον μήνα 24. Οι αναλύσεις των βαθμολογιών διάβρωσης και JSN ήταν σύμφωνες με τα συνολικά αποτελέσματα.

Στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, το 70% των ασθενών δεν παρουσίασαν καθόλου ακτινολογική εξέλιξη κατά τον μήνα 6 συγκριτικά με το 83% και το 90% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 5 mg ή 10 mg

τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα, που ήταν και στις δύο δόσεις σημαντική σε σχέση με την ομάδα της μεθοτρεξάτης.

Πίνακας 11: Ακτινολογικές μεταβολές κατά τους μήνες 6 και 12

ORAL Scan: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη					
	Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη N=139 Μέση τιμή (SD) ^a	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=277 Μέση τιμή (SD) ^a	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^b (CI)	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη N=290 Μέση τιμή (SD) ^a	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο ^b (CI)
mTSS ^γ					
Αρχική τιμή	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Μήνας 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7, 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8, 0,0)
Μήνας 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3, 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5, -0,2)
ORAL Start: Χωρίς προηγούμενη λήψη Μεθοτρεξάτης					
	Μεθοτρεξάτη N=168 Μέση τιμή (SD) ^a	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N=344 Μέση τιμή (SD) ^a	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως Μέση διαφορά από την Μεθοτρεξάτη ^δ (CI)	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως N=368 Μέση τιμή (SD) ^a	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως Μέση διαφορά από την Μεθοτρεξάτη ^δ (CI)
mTSS ^γ					
Αρχική τιμή	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Μήνας 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0, -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2, -0,4)
Μήνας 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 = Τυπική Απόκλιση

^b Διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων της τοφασιτινίμπης μείον του εικονικού φαρμάκου (95% CI = 95% διάστημα εμπιστοσύνης)

^γ Τα δεδομένα για τον μήνα 6 και τον μήνα 12 είναι η μέση μεταβολή από την έναρξη

^δ Διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων της τοφασιτινίμπης μείον της μεθοτρεξάτης (95% CI = 95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Ανταπόκριση της σωματικής λειτουργίας και εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία

Η τοφασιτινίμπη, μεμονωμένο ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρουσιάσει βελτιώσεις στη σωματική λειτουργία, όπως μετράται από τον δείκτη HAQ-DI. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική λειτουργία σε σχέση με την έναρξη, συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο κατά τον μήνα 3 (Μελέτες ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard και ORAL Step) και τον μήνα 6 (Μελέτες ORAL Sync και ORAL Standard). Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη σωματική λειτουργία συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ήδη από την εβδομάδα 2, στις μελέτες ORAL Solo και ORAL Sync. Οι μεταβολές από την έναρξη του δείκτη HAQ-DI στις μελέτες ORAL Standard, ORAL Step και ORAL Sync παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Μέση μεταβολή LS από την έναρξη στον δείκτη HAQ-DI στον μήνα 3

	Εικονικό φάρμακο + Μεθοτρεξάτη	5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + Μεθοτρεξάτη	40 mg Αδαλιμουμάμπης QOW + Μεθοτρεξάτη
ORAL Standard: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Μεθοτρεξάτη				
	N=96	N=185	N=183	N=188
	-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα του TNF				
	N=118	N=117	N=125	ΔΕ
	-0,18	-0,43***	-0,46***	ΔΕ
Εικονικό φάρμακο + DMARD(s)				
		5 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + DMARD(s)	10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως + DMARD(s)	
ORAL Sync: Άτομα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARD				
	N=147	N=292	N=292	ΔΕ
	-0,21	-0,46***	-0,56***	ΔΕ

*** $p < 0,0001$, τοφασιτινίμπη έναντι εικονικού φαρμάκου + Μεθοτρεξάτη, LS = ελάχιστα τετράγωνα, N = αριθμός ασθενών, QOW = κάθε δύο εβδομάδες, ΔΕ = δεν εφαρμόζεται, HAQ-DI = Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε από τη Σύντομη Φόρμα Έρευνας Υγείας (SF-36). Οι ασθενείς που έλαβαν είτε 5 mg είτε 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με την έναρξη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στους 8 τομείς, καθώς επίσης και στις βαθμολογίες της Σύντομης της Σωματικής Συνιστώσας και της Σύντομης της Νοητικής Συνιστώσας κατά τον μήνα 3 στις μελέτες ORAL Solo, ORAL Scan και ORAL Step. Στη μελέτη ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις στη φόρμα SF-36 διατηρήθηκαν έως 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη.

Η βελτίωση όσον αφορά την κόπωση αξιολογήθηκε από την Κλίμακα Λειτουργικής Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη Θεραπεία Χρόνιας Νόσου - Κόπωση (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) κατά τον μήνα 3, σε όλες τις μελέτες. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη, όσον αφορά την κόπωση, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και στις 5 μελέτες. Στις μελέτες ORAL Standard και ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις της κλίμακας FACIT-F διατηρήθηκαν έως και 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη.

Η βελτίωση στον ύπνο αξιολογήθηκε με χρήση των Sleep Problems Index I and II summary scales του εργαλείου ιατρικής έκβασης μελέτης ύπνου (Medical Outcomes Study Sleep, MOS-Sleep) κατά τον μήνα 3 σε όλες τις μελέτες. Οι ασθενείς που λάμβαναν 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμπης δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη και στις δύο κλίμακες, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις μελέτες ORAL Sync, ORAL Standard και ORAL Scan. Στις μελέτες ORAL Standard και ORAL Scan, οι μέσες βελτιώσεις και στις δύο κλίμακες διατηρήθηκαν έως 12 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη.

Διάρκεια των κλινικών ανταποκρίσεων

Η διάρκεια της επίδρασης αξιολογήθηκε βάσει των ποσοστών ανταπόκρισης ACR20, ACR50, ACR70 σε μελέτες διάρκειας έως και δύο ετών. Οι αλλαγές στον μέσο δείκτη HAQ-DI και στη DAS28-4 (TKE) διατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμπη, έως τη λήξη των μελετών.

Ενδείξεις διατήρησης της αποτελεσματικότητας με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη για έως και 5 έτη παρέχονται επίσης από τα δεδομένα μιας τυχαιοποιημένης, μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και μίας ολοκληρωμένης μελέτης ανοικτής επισημάνσης, μακροχρόνιας παρακολούθησης έως και 8 ετών.

Ελεγχόμενα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας

Η μελέτη ORAL Surveillance (A3921133) ήταν μια μεγάλη (N=4362), τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (ως παράγοντες ΚΑ κινδύνου ορίζονται οι εξής: νυν καπνιστής, διάγνωση υπέρτασης, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό πρόωρης στεφανιαίας νόσου, ιστορικό στεφανιαίας νόσου συμπεριλαμβανομένου ιστορικού επέμβασης επαναγγείωσης, επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων με μόσχευμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή, ασταθής στηθάγχη, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και παρουσία εξωαρθρικής νόσου που σχετίζεται με τη ΡΑ, π.χ. οζίδια, σύνδρομο Sjögren, αναιμία χρόνιας νόσου, πνευμονικές εκδηλώσεις). Η πλειονότητα (περισσότεροι από 90%) των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη οι οποίοι ήταν νυν ή πρώην καπνιστές είχαν διάρκεια καπνίσματος μεγαλύτερη των 10 ετών και διάμεση τιμή ετών καπνίσματος 35,0 και 39,0, αντίστοιχα. Οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν σταθερή δόση μεθοτρεξάτης κατά την έναρξη της μελέτης. Υπήρχε δυνατότητα για προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ανοικτή λήψη τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως ή ενός αναστολέα του TNF (ο αναστολέας του TNF ήταν είτε ετανερσέπτη 50 mg μία φορά την εβδομάδα είτε αδαλιμουμάμπη 40 mg κάθε δύο εβδομάδες) σε αναλογία 1:1:1. Τα συνοδά πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν οι αξιολογούμενες κακοήθειες εκτός του NMSC και τα αξιολογούμενα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (major adverse cardiovascular events, MACE). Η αθροιστική επίπτωση και η στατιστική αξιολόγηση των τελικών σημείων έγιναν με τυφλή διαδικασία. Η μελέτη ήταν μια μελέτη που η ισχύς της εξαρτάται από τα συμβάντα και επίσης απαιτούσε την παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 χρόνια. Η θεραπεία της μελέτης με 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως είχε διακοπεί και οι ασθενείς μετέβησαν σε 5 mg δύο φορές ημερησίως, λόγω δοσοεξαρτώμενων προειδοποιητικών ενδείξεων συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ). Για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν πριν και μετά τη μεταβολή της δόσης αναλύθηκαν στην αρχική τυχαιοποιημένη ομάδα θεραπείας τους.

Στη μελέτη δεν επιτεύχθηκε το κριτήριο μη κατωτερότητας για την κύρια σύγκριση των δύο δόσεων τοφασιτινίμης συνδυαστικά με τον αναστολέα του TNF, καθώς το ανώτατο όριο του 95% CI για τον HR υπερέβη το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας 1,8 για αξιολογούμενα MACE και αξιολογούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του NMSC.

Τα αποτελέσματα για τα αξιολογούμενα MACE, τις αξιολογούμενες κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC και επιλεγμένα άλλα συμβάντα παρέχονται παρακάτω.

MACE (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου) και φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη παρατηρήθηκε αύξηση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου συγκριτικά με τον αναστολέα του TNF. Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση των συμβάντων ΦΘΕ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 13: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για MACE, έμφραγμα του μυοκαρδίου και φλεβική θρομβοεμβολή

	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^α	Συνολικά η τοφασιτινίμη ^β	Αναστολέας του TNF (TNFi)
MACE^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Θανατηφόρο EM^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	0,00 (0,00, άπειρ.)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Μη θανατηφόρο EM^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
ΦΘΕ^δ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
ΠΕ^δ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) έναντι TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
ΕΒΦΘ^δ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^α Η ομάδα θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^β Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

^γ Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 60 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^δ Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

Συντομογραφίες: MACE = μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα, EM = έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΦΘΕ = φλεβική θρομβοεμβολή, ΠΕ = πνευμονική εμβολή, ΕΒΦΘ = εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη, άπειρ. = άπειρο

Οι ακόλουθοι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση EM (θανατηφόρου και μη θανατηφόρου) προσδιορίστηκαν με τη χρήση πολυμεταβλητού μοντέλου Cox με επιλογή προς τα πίσω: ηλικία ≥ 65 ετών, άνδρες, ή νυν ή πρώην καπνιστές, ιστορικό διαβήτη και ιστορικό στεφανιαίας νόσου (το οποίο περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσο, σταθερή στηθάγχη ή επεμβάσεις στεφανιαίων αγγείων) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κακοήθειες

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη παρατηρήθηκε αύξηση των κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, ιδιαίτερα καρκίνος του πνεύμονα, λέμφωμα και αύξηση του NMSC, συγκριτικά με τον αναστολέα του TNF.

Πίνακας 14: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για κακοήθειες^a

	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^b	Συνολικά η τοφασιτινίμη ^γ	Αναστολέας του TNF (TNFi)
Κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Καρκίνος του πνεύμονα				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Λέμφωμα				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	

^a Για κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC, του καρκίνου του πνεύμονα και του λεμφώματος, βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή μετά από τη διακοπή της θεραπείας και μέχρι το τέλος της μελέτης. Για τον NMSC βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^b Η ομάδα θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^γ Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

Συνοτομογραφίες: NMSC = μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη s

Οι ακόλουθοι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, προσδιορίστηκαν με τη χρήση ενός πολυμεταβλητού μοντέλου Cox με επιλογή προς τα πίσω: ηλικία ≥65 ετών και νυν ή πρώην καπνιστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Θνησιμότητα

Παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF. Η θνησιμότητα οφειλόταν κυρίως σε καρδιαγγειακά συμβάντα, λοιμώξεις και κακοήθειες.

Πίνακας 15: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για θνησιμότητα^a

	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^b	Συνολικά η τοφασιτινίμη ^γ	Αναστολέας του TNF (TNFi)
Θνησιμότητα (από οποιαδήποτε αιτιολογία)				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)

	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^β	Συνολικά η τοφαστινίμη ^γ	Αναστολέας του TNF (TNFi)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
Θανατηφόρες λοιμώξεις				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,07, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	
Θανατηφόρα ΚΑ συμβάντα				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
Θανατηφόρες κακοήθειες				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
HR (95% CI) έναντι TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, άπειρ.)	2,53 (0,30, 21,64)	

^α Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^β Η ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^γ Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

Συντομογραφίες: TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη, ΚΑ = καρδιαγγειακά, άπειρ. = άπειρο

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφαστινίμης αξιολογήθηκαν σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 διογκωμένες και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις). Οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να έχουν ενεργή κατά πλάκας ψωρίαση κατά την επίσκεψη διαλογής. Και για τις δύο μελέτες, τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης ACR20 και η μεταβολή του HAQ-DI από την έναρξη, κατά τον μήνα 3.

Η μελέτη PsA-I (OPAL BROADEN) αξιολόγησε 422 ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση (λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή μη ανεκτικότητας) σε ένα csDMARD (μεθοτρεξάτη για το 92,7% των ασθενών). Το 32,7% των ασθενών σε αυτήν τη μελέτη είχε προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση σε > 1 csDMARD ή σε 1 csDMARD και ένα στοχευμένο συνθετικό DMARD (tsDMARD). Στη μελέτη OPAL BROADEN, δεν επιτρεπόταν η προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του TNF. Όλοι οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να λάβουν 1 συγχρηγούμενο csDMARD. Το 83,9% των ασθενών έλαβε παράλληλα μεθοτρεξάτη, το 9,5% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα σουλφασαλαζίνη και το 5,7% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα λεφλουνομίδη. Η διάμεση διάρκεια της νόσου της ψωριασικής αρθρίτιδας ήταν 3,8 έτη. Κατά την έναρξη, το 79,9% και το 56,2% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη τοφαστινίμης έλαβαν 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως για 12 μήνες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου μετέβησαν, με τυφλοποιημένο τρόπο, κατά τον μήνα 3 σε θεραπεία είτε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και έλαβαν θεραπεία μέχρι τον μήνα 12. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη αδαλιμουμάμπης (σκέλος ελέγχου με δραστικό φάρμακο) έλαβαν 40 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες για 12 μήνες.

Η μελέτη PsA-II (OPAL BEYOND) αξιολόγησε 394 ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει έναν αναστολέα του TNF λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή μη ανεκτικότητας. Το 36,0% είχε παρουσιάσει προηγούμενη ανεπαρκή ανταπόκριση σε > 1 βιολογικό DMARD. Όλοι οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να λάβουν 1 συγχρηγούμενο csDMARD. Το 71,6% των ασθενών έλαβε παράλληλα μεθοτρεξάτη, το 15,7% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα σουλφασαλαζίνη και το 8,6% των ασθενών έλαβε ταυτόχρονα λεφλουνομίδη. Η διάμεση διάρκεια της νόσου της ψωριασικής αρθρίτιδας ήταν 7,5 έτη. Κατά την έναρξη,

το 80,7% και το 49,2% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη τοφασιτινίμης έλαβαν 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου μετέβησαν, με τυφλοποιημένο τρόπο, κατά τον μήνα 3 σε θεραπεία είτε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και έλαβαν θεραπεία μέχρι τον μήνα 6.

Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με την τοφασιτινίμη είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις σε ορισμένα σημεία και συμπτώματα της ψωριασικής αρθρίτιδας, όπως αξιολογήθηκε από τα κριτήρια ανταπόκρισης ACR20, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τον μήνα 3. Τα αποτελέσματα που αφορούν την αποτελεσματικότητα για τα σημαντικά καταληκτικά σημεία που αξιολογήθηκαν εμφανίζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Ποσοστό (%) ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα που πέτυχε κλινική ανταπόκριση και μέση μεταβολή από την έναρξη στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND

	Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατικό συνθετικό DMARD ^a (δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNFi)			Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^γ	
Ομάδα θεραπείας	Εικονικό φάρμακο	5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως	Αδαλιμουμάμη 40 mg SC q2W	Εικονικό φάρμακο	5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Μήνας 3	33%	50% ^{δ,*}	52% [*]	24%	50% ^{δ,***}
Μήνας 6	ΔΕ	59%	64%	ΔΕ	60%
Μήνας 12	ΔΕ	68%	60%	-	-
ACR50					
Μήνας 3	10%	28% ^{ε,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{ε,*}
Μήνας 6	ΔΕ	38%	42%	ΔΕ	38%
Μήνας 12	ΔΕ	45%	41%	-	-
ACR70					
Μήνας 3	5%	17% ^{ε,*}	19% [*]	10%	17%
Μήνας 6	ΔΕ	18%	30%	ΔΕ	21%
Μήνας 12	ΔΕ	23%	29%	-	-
ΔLEI ^{στ}					
Μήνας 3	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
Μήνας 6	ΔΕ	-1,3	-1,3	ΔΕ	-1,5
Μήνας 12	ΔΕ	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^{στ}					
Μήνας 3	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
Μήνας 6	ΔΕ	-5,2	-5,4	ΔΕ	-6,0
Μήνας 12	ΔΕ	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^ζ					
Μήνας 3	15%	43% ^{δ,***}	39% ^{**}	14%	21%
Μήνας 6	ΔΕ	46%	55%	ΔΕ	34%
Μήνας 12	ΔΕ	56%	56%	-	-

^aΟνομαστικό p≤0,05, ^{**} ονομαστικό p<0,001, ^{***} ονομαστικό p<0,0001 για τη δραστική θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τον μήνα 3.

Συντμήσεις: BSA=εμβαδόν επιφανείας σώματος, ΔLEI=μεταβολή του δείκτη ενθεσίτιδας Leeds από την έναρξη, ΔDSS=μεταβολή της βαθμολογίας βαρύτητας δακτυλίτιδας από την έναρξη, ACR20/50/70=βελτίωση κατά ≥ 20%, 50%, 70% βάσει του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, csDMARD=συμβατικό, συνθετικό τροποποιητικό της νόσου, αντιρευματικό φάρμακο, N=αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία, ΔΕ=δεν εφαρμόζεται, καθώς δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετά τον μήνα 3, λόγω της μετάβασης από εικονικό

φάρμακο σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, SC q2w=υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων, PASI=δείκτης έκτασης και βαρύτητας της ψωρίασης, PASI75= $\geq 75\%$ βελτίωση του δείκτη PASI.

^α Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 csDMARD λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^β Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 TNFi λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^γ Η μελέτη OPAL BEYOND είχε διάρκεια 6 μηνών.

^δ Πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα γενικά σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

^ε Πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα εντός της οικογένειας ACR (ACR50 και ACR70) σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

^{στ} Για ασθενείς με βαθμολογία έναρξης > 0 .

^ζ Για ασθενείς με BSA $\geq 3\%$ και PASI > 0 κατά την έναρξη.

Τόσο οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με αναστολέα TNF όσο και οι ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολέα TNF και έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR20, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τον μήνα 3. Κατά την εξέταση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, της δραστηριότητας της νόσου κατά την έναρξη και του υποτύπου της ψωριασικής αρθρίτιδας δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην ανταπόκριση στην τοφασιτινίμη. Ο αριθμός των ασθενών με βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans) ή συμμετοχή του αξονικού σκελετού ήταν πολύ μικρός για να επιτρέψει ουσιαστική αξιολόγηση. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης ACR20 με την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και στις δύο μελέτες ακόμη και από την εβδομάδα 2 (πρώτη αξιολόγηση μετά την έναρξη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη OPAL BROADEN, επιτεύχθηκε ανταπόκριση της ελάχιστης δραστηριότητας της νόσου (Minimal Disease Activity, MDA) κατά 26,2%, 25,5% και 6,7% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, αδαλιμουμάμη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα (διαφορά θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως από το εικονικό φάρμακο 19,5% [95% CI: 9,9, 29,1]) κατά τον μήνα 3. Στη μελέτη OPAL BEYOND, MDA επιτεύχθηκε από το 22,9% και 14,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, η τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως δεν πέτυχε ονομαστική στατιστική σημαντικότητα (διαφορά της θεραπείας από το εικονικό φάρμακο 8,4% [95% CI: -1,0, 17,8] κατά τον μήνα 3).

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη μελέτη OPAL BROADEN, η εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε ακτινογραφικά χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά τον van der Heijde Συνολική Βαθμολογία Sharp (mTSS) και το ποσοστό των ασθενών με ακτινολογική εξέλιξη (αύξηση της mTSS από την έναρξη μεγαλύτερη από 0,5) αξιολογήθηκε κατά τον μήνα 12. Κατά τον μήνα 12, 96% και 98% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και αδαλιμουμάμη 40 mg υποδόρια κάθε 2 εβδομάδες, αντίστοιχα, δεν είχαν ακτινολογική εξέλιξη (αύξηση της mTSS από την έναρξη χαμηλότερη από ή ίση με 0,5).

Σωματική λειτουργία και ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Η βελτίωση της σωματικής λειτουργίας μετρήθηκε από τον δείκτη HAQ-DI. Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση ($p \leq 0,05$) από την έναρξη στη σωματική λειτουργία, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά τον μήνα 3 (βλ. Πίνακα 17).

Πίνακας 17: Μεταβολή από την έναρξη στον δείκτη HAQ-DI στις μελέτες για την Ψωριασική Αρθρίτιδα OPAL BROADEN και OPAL BEYOND

	Μέση μεταβολή των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη στον δείκτη HAQ-DI				
	Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατικό συνθετικό DMARD ^a (δεν είχαν λάβει θεραπεία με TNFi)			Άτομα που παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNFi ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
Ομάδα θεραπείας	Εικονικό φάρμακο	5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως	Αδαλιμουμάμπη 40 mg SC q2W	Εικονικό φάρμακο	5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως
N	104	107	106	131	129
Μήνας 3	-0,18	-0,35 ^{*,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{*,***}
Μήνας 6	ΔΕ	-0,45	-0,43	ΔΕ	-0,44
Μήνας 12	ΔΕ	-0,54	-0,45	ΔΕ	ΔΕ

* Ονομαστικό $p \leq 0,05$, *** ονομαστικό $p < 0,0001$ για τη δραστική θεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τον μήνα 3. Συντμήσεις: DMARD=τροποποιητικό της νόσου, αντιρευματικό φάρμακο, HAQ-DI=Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας, N=συνολικός αριθμός ασθενών στη στατιστική ανάλυση, SC q2w=υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, TNFi=αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

^a Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα συμβατικό, συνθετικό DMARD (csDMARD) λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^b Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF (TNFi) λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή μη ανεκτικότητας.

^γ Πέτυχαν στατιστική σημαντικότητα γενικά σε $p \leq 0,05$, σύμφωνα με την προκαθορισμένη διαδικασία ιεραρχικής μεθόδου εξέτασης (step-down).

Το ποσοστό ανταπόκρισης HAQ-DI (ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση από την έναρξη $\geq 0,35$) κατά τον μήνα 3 στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND ήταν 53% και 50%, αντίστοιχα σε ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, 31% και 28%, αντίστοιχα σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και 53% σε ασθενείς που λάμβαναν αδαλιμουμάμπη 40 mg υποδόρια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες (μόνο μελέτη OPAL BROADEN).

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε με τη φόρμα SF-36v2, η κόπωση αξιολογήθηκε από τον δείκτη FACIT-F. Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στον τομέα της σωματικής λειτουργίας της SF-36v2, στη βαθμολογία της σύνοψης της σωματικής συνιστώσας της SF-36v2 και στις βαθμολογίες της κλίμακας FACIT-F κατά τον μήνα 3 στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND (ονομαστικό $p \leq 0,05$). Οι βελτιώσεις από την έναρξη στην SF-36v2 και την κλίμακα FACIT-F διατηρήθηκαν έως τον μήνα 6 (OPAL BROADEN και OPAL BEYOND) και τον μήνα 12 (OPAL BROADEN).

Οι ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση στον πόνο λόγω αρθρίτιδας (όπως μετράται σε οπτική αναλογική κλίμακα 0-100) από την έναρξη κατά την εβδομάδα 2 (πρώτη αξιολόγηση μετά την έναρξη) έως τον μήνα 3, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στις μελέτες OPAL BROADEN και OPAL BEYOND (ονομαστικό $p \leq 0,05$).

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της τοφασιτινίμης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας συμπεριέλαβε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή επιβεβαίωσης (Μελέτη AS-I). Η Μελέτη AS-I ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή θεραπείας 48 εβδομάδων σε 269 ενήλικες ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα) σε τουλάχιστον 2 μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες τυφλής θεραπείας και, στη συνέχεια, έγινε μετάβαση όλων σε 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως για 32 εβδομάδες επιπλέον. Οι ασθενείς είχαν ενεργή νόσο όπως

ορίζεται από δείκτη ενεργότητας αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) και δείκτη ραχιαλγίας (BASDAI ερώτημα 2) μεγαλύτερο ή ίσο με 4, παρά τη θεραπεία με μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID), κορτικοστεροειδές ή DMARD.

Περίπου 7% και 21% των ασθενών χρησιμοποίησαν συγχωρηγούμενη μεθοτρεξάτη ή σουλφασαλαζίνη, αντίστοιχα, από την Έναρξη έως την Εβδομάδα 16. Στους ασθενείς επιτράπηκε να λάβουν μια σταθερή χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών από του στόματος (έλαβε 8,6%) και/ή NSAID (έλαβε 81,8%) από την Έναρξη έως την Εβδομάδα 48. Είκοσι δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε 1 ή 2 αναστολείς TNF. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ASAS20 την Εβδομάδα 16.

Κλινική ανταπόκριση

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στην ASAS20 και ανταποκρίσεις ASAS40 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 18). Οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 16 έως την Εβδομάδα 48 στους ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Πίνακας 18: Ανταποκρίσεις ASAS20 και ASAS40 την Εβδομάδα 16, Μελέτη AS-I

	Εικονικό φάρμακο (N=136)	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=133)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Ανταπόκριση ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Ανταπόκριση ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* ελεγχόμενο για σφάλμα τύπου I.

** p<0,0001.

Η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης καταδείχθηκε σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν bDMARD και σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF αναστολείς (IR)/ασθενείς που είχαν λάβει bDMARD (Μη IR) (Πίνακας 19).

Πίνακας 19. Ανταποκρίσεις ASAS20 και ASAS40 (%) σύμφωνα με το Ιστορικό θεραπείας την Εβδομάδα 16, Μελέτη AS-I

Ιστορικό προηγούμενων θεραπειών	Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας					
	ASAS20			ASAS40		
	Εικονικό φάρμακο N	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως N	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	Εικονικό φάρμακο N	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως N	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Χωρίς λήψη bDMARD στο παρελθόν	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
Χρήση TNFi- IR ή bDMARD (μη IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = Μια βελτίωση από την Έναρξη $\geq 20\%$ και αύξηση ≥ 1 μονάδας σε τουλάχιστον 3 τομείς σε μια κλίμακα 0 έως 10 και καμία επιδείνωση $\geq 20\%$ και ≥ 1 μονάδα στον υπολειπόμενο τομέα, ASAS40 = Μια βελτίωση από την Έναρξη $\geq 40\%$ και ≥ 2 μονάδων σε τουλάχιστον 3 τομείς σε μια κλίμακα 0 έως 10 και καμία απολύτως επιδείνωση στον υπολειπόμενο τομέα, bDMARD = βιολογικό τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Μη IR = μη ανεπαρκής ανταπόκριση, TNFi-IR = ανεπαρκής ανταπόκριση στον αναστολέα παράγοντα νέκρωσης όγκου.

Οι βελτιώσεις στους παράγοντες της ανταπόκρισης ASAS και στις άλλες μεθόδους μέτρησης της ενεργότητας της νόσου ήταν υψηλότερες σε όσους έλαβαν 5 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως σε

σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 όπως φαίνεται στον Πίνακα 20. Οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 16 έως την Εβδομάδα 48 στους ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Πίνακας 20: Παράγοντες ASAS και άλλες μέθοδοι μέτρησης της δραστηριότητας της νόσου την Εβδομάδα 16, Μελέτη AS-I

	Εικονικό φάρμακο (N=136)		Τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=133)		Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
	Έναρξη (μέση τιμή)	Εβδομάδα 16 (Μεταβολή LSM από την Έναρξη)	Έναρξη (μέση τιμή)	Εβδομάδα 16 (Μεταβολή LSM από την Έναρξη)	
Παράγοντες ASAS					
– Γενική αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου από τον ασθενή (0-10) ^{α,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
– Ολική ραχιαλγία (0-10) ^{α,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{β,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
– Φλεγμονή (0-10) ^{γ,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
Κλίμακα BASDAI ^δ	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1,00)**
BASMI ^{ε,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP ^{στ,*} (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{ζ,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* ελεγχόμενο για σφάλμα τύπου I.

** p<0,0001.

^α Μετρούμενη σε αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης όπου 0 = μη ενεργή ή καθόλου πόνος, 10 = πολύ ενεργή ή πολύ έντονος πόνος.

^β Δείκτης Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index μετρούμενος σε αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης όπου 0 = εύκολο και 10 = αδύνατο.

^γ Η Φλεγμονή είναι η μέση τιμή δύο αυτοαξιολογήσεων ακαμνίας αναφερόμενων από τους ασθενείς στον δείκτη BASDAI.

^δ Συνολική βαθμολογία του δείκτη Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

^ε Δείκτης μετρολογίας Bath Ankylosing Spondylitis Metrology.

^{στ} C-αντιδραστική πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας.

^ζ Βαθμολογία ενεργότητας νόσου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας με C-αντιδραστική πρωτεΐνη.

LSM = μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων.

Άλλες εκβάσεις που σχετίζονται με την υγεία

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχαν μεγαλύτερες βελτιώσεις από την έναρξη στην συνολική βαθμολογία της κλίμακας Ποιότητας Ζωής Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL) (-4,0 έναντι -2,0) και της Κλίμακας Λειτουργικής Αξιολόγησης Ανταπόκρισης στη Θεραπεία Χρόνιας Νόσου - Κόπωση (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue, FACIT-F) (6,5 έναντι 3,1) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (p<0,001). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμπη 5 mg δύο φορές ημερησίως πέτυχαν σταθερά μεγαλύτερες βελτιώσεις από την έναρξη στον τομέα σύνοψης της σωματικής συνιστώσας (Physical Component Summary, PCS) της Σύντομης φόρμας επισκόπησης της υγείας έκδοσης 2 (SF-36v2), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τοφασιτινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και στην ελκώδη κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση του δισκίου τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 4 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ~6 ώρες. Οι συγκεντρώσεις στη σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται σε 48 ώρες, με αμελητέα συσσώρευση μετά από χορήγηση μία φορά ημερησίως. Η AUC και η C_{max} της τοφασιτινίμης σε σταθερή κατάσταση για το δισκίο τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης, χορηγούμενο μία φορά ημερησίως είναι ισοδύναμες με αυτές των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων τοφασιτινίμης των 5 mg, χορηγούμενων δύο φορές ημερησίως.

Απορρόφηση και κατανομή

Η συγχορήγηση δισκίου τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης με γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στην AUC, ενώ η C_{max} αυξήθηκε κατά 27%.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής είναι 87 L. Περίπου 40% της κυκλοφορούσας τοφασιτινίμης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Η τοφασιτινίμη δεσμεύεται κυρίως στην αλβουμίνη και δεν φαίνεται να δεσμεύεται στην α 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η τοφασιτινίμη κατανέμεται ισότιμα μεταξύ των ερυθροκυττάρων και του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Οι μηχανισμοί κάθαρσης για την τοφασιτινίμη είναι περίπου κατά 70% ο ηπατικός μεταβολισμός και κατά 30% η νεφρική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου. Ο μεταβολισμός της τοφασιτινίμης διαμεσολαβείται κυρίως από το CYP3A4, με ελάσσονα συνεισφορά από το CYP2C19. Σε μια μελέτη ραδιοσήμανσης σε ανθρώπους, πάνω από το 65% της συνολικής κυκλοφορούσας ραδιενέργειας οφειλόταν στην αμετάβλητη δραστική ουσία, με το υπόλοιπο 35% να αποδίδεται σε 8 μεταβολίτες, σε καθέναν από τους οποίους οφειλόταν λιγότερο από το 8% της συνολικής ραδιενέργειας. Όλοι οι μεταβολίτες έχουν παρατηρηθεί σε ζωικά είδη και προβλέπεται να έχουν ισχύ χαμηλότερη κατά τουλάχιστον 10 φορές σε σχέση με την τοφασιτινίμη όσον αφορά την αναστολή των JAK1/3. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη στερεοτακτικής μετατροπής σε δείγματα ανθρώπων. Η φαρμακολογική δραστηριότητα της τοφασιτινίμης αποδίδεται στο μητρικό μόριο. *In vitro* η τοφασιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα για την MDR1, αλλά όχι για την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), για τους OATP1B1/1B3, ή για τους OCT1/2.

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς

Η ενζυμική δραστηριότητα των ενζύμων CYP είναι μειωμένη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα λόγω της χρόνιας φλεγμονής. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η κάθαρση της τοφασιτινίμης από του στόματος δεν παρουσιάζει διακύμανση σε συνάρτηση με τον χρόνο, υποδεικνύοντας ότι η θεραπεία με την τοφασιτινίμη δεν επαναφέρει την ενζυμική δραστηριότητα του CYP στο φυσιολογικό επίπεδο.

Η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπέδειξε ότι η συστηματική έκθεση (AUC) της τοφασιτινίμης στις ακραίες τιμές σωματικού βάρους (40 kg, 140 kg) ήταν παρόμοια (εντός 5%) με αυτή ενός ασθενούς βάρους 70 kg. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας 80 ετών εκτιμήθηκε ότι έχουν λιγότερο από 5% υψηλότερη AUC σε σχέση με τη μέση ηλικία των 55 ετών. Οι γυναίκες εκτιμάται ότι έχουν 7% χαμηλότερη AUC σε σύγκριση με τους άντρες. Τα

διαθέσιμα δεδομένα έχουν επίσης δείξει ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην AUC της τοφασιτινίμης μεταξύ Λευκών, Μαύρων και Ασιατών ασθενών. Παρατηρήθηκε μια σχεδόν γραμμική σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και του όγκου κατανομής, προκαλώντας υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και χαμηλότερη ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min}) σε λεπτότερους ασθενείς. Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η διακύμανση μεταξύ ατόμων (ποσοστιαίος συντελεστής μεταβλητότητας) στην AUC της τοφασιτινίμης εκτιμάται ότι είναι περίπου 27%.

Τα αποτελέσματα της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα ή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ήταν σύμφωνα με αυτά των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπιας (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min), μέτριας (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 mL/min) και σοβαρής μορφής (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία είχαν 37%, 43% και 123% υψηλότερη AUC, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (end-stage renal disease, ESRD), η συνεισφορά της διύλισης στη συνολική κάθαρση της τοφασιτινίμης ήταν σχετικά μικρή. Μετά από μία μεμονωμένη δόση 10 mg, η μέση AUC σε ασθενείς με ESRD βάσει των συγκεντρώσεων που μετρώνται σε μέρα κατά την οποία δεν πραγματοποιήθηκε διύλιση ήταν περίπου 40% (90% διαστήματα εμπιστοσύνης: 1,5 – 95%) υψηλότερη συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε κλινικές μελέτες, η τοφασιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κατά την έναρξη (εκτιμάται από την εξίσωση Cockcroft-Gault) χαμηλότερες από 40 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) και μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία είχαν 3% και 65% υψηλότερη AUC, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε κλινικές μελέτες, η τοφασιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σοβαρής μορφής (Child Pugh C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4) ή σε ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ηπατίτιδα B ή C κατά τη φάση της διαλογής.

Αλληλεπιδράσεις

Η τοφασιτινίμη δεν είναι ένας αναστολέας ή επαγωγέας των CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4) και δεν είναι ένας αναστολέας των UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7). Η τοφασιτινίμη δεν είναι ένας αναστολέας των MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ή MRP σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Σύγκριση της ΦΚ των σκευασμάτων δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης και επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Τα δισκία τοφασιτινίμης 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως έχουν καταδείξει ΦΚ ισοδυναμία (AUC και C_{max}) με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ανοσοποιητικό και αιμοποιητικό σύστημα που αποδόθηκαν στις φαρμακολογικές ιδιότητες (αναστολή της JAK) της τοφασιτινίμης. Παρατηρήθηκαν δευτερογενείς επιδράσεις λόγω της ανοσοκαταστολής, όπως βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις και λέμφωμα, σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Παρατηρήθηκε λέμφωμα σε 3 από τους 8 ενήλικους πιθήκους, σε επίπεδο τοφασιτινίμης 6 ή 3 φορές υψηλότερο από το επίπεδο κλινικής έκθεσης (μη δεσμευμένη AUC σε ανθρώπους σε δόση 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως) και σε 0 από τους 14 νεαρούς πιθήκους σε επίπεδο 5 ή 2,5 φορές υψηλότερο από το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή

10 mg δύο φορές ημερησίως. Η έκθεση σε πιθήκους στο επίπεδο που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (no observed adverse effect level, NOAEL) για τα λεμφώματα ήταν περίπου ίση με 1 ή 0,5 φορά το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Στα άλλα ευρήματα, σε δόσεις που υπερβαίνουν τις εκθέσεις στον άνθρωπο, συμπεριλαμβάνονταν οι επιδράσεις στο ηπατικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

Η τοφασιτινίμη δεν είναι μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική με βάση τα αποτελέσματα μιας σειράς *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Η πιθανή καρκινογόνος δράση της τοφασιτινίμης αξιολογήθηκε με μελέτες καρκινογόνου δράσης σε διαγονιδιακά ποντίκια *rasH2* 6 μηνών και μελέτες καρκινογόνου δράσης σε αρουραίους 2 ετών. Η τοφασιτινίμη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντίκια, σε εκθέσεις έως και 38 ή 19 φορές υψηλότερες από το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκαν καλοήθεις όγκοι διάμεσων κυττάρων των όρχεων (Leydig) σε επίμνες: οι καλοήθεις όγκοι των κυττάρων Leydig σε αρουραίους δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο όγκων των κυττάρων Leydig σε ανθρώπους. Παρατηρήθηκαν ιβερνώματα (κακοήθεια του φαιού λιπώδους ιστού) σε θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις υψηλότερες ή ίσες με 83 ή 41 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκαν καλοήθη θυμώματα σε θηλυκούς αρουραίους σε επίπεδο 187 ή 94 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Η τοφασιτινίμη καταδείχθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια, ενώ έχει επιδράσεις στη γονιμότητα θηλυκών αρουραίων (μειωμένο ποσοστό κύησης, μειώσεις στους αριθμούς των ωχρών σωματίων, στις θέσεις εμφύτευσης και στα βιώσιμα έμβρυα, καθώς και μια αύξηση στις πρώιμες παλίνδρομες κύσεις), τον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη. Η τοφασιτινίμη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και στη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων σε άρρενες. Η τοφασιτινίμη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν, σε συγκεντρώσεις περίπου διπλάσιες από αυτές στον ορό, από 1 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε νεαρούς επίμνες και πιθήκους, δεν υπήρξαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των οστών που σχετίζονται με την τοφασιτινίμη σε άρρενα και θήλεα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται στις εγκεκριμένες δόσεις στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν καθόλου ευρήματα σχετιζόμενα με την τοφασιτινίμη σε μελέτες σε νεαρά ζώα που να υποδεικνύουν υψηλότερη ευαισθησία των παιδιατρικών πληθυσμών σε σχέση με τους ενήλικες. Στη μελέτη γονιμότητας σε νεαρούς επίμνες, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία τοξικότητας στην ανάπτυξη, δεν υπήρχαν επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση και δεν υπήρχαν στοιχεία τοξικότητας στην αναπαραγωγή (ζεγγάρωμα και γονιμότητα) μετά τη σεξουαλική ωρίμανση. Στη μελέτη σε νεαρούς επίμνες διάρκειας 1 μηνός και στη μελέτη σε νεαρούς πιθήκους διάρκειας 39 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν επιδράσεις που σχετίζονταν με την τοφασιτινίμη σε ανοσολογικές και αιματολογικές παραμέτρους που ήταν συμβατές με αναστολή της JAK1/3 και JAK2. Οι επιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες και συμβατές με αυτές που παρατηρήθηκαν επίσης σε ενήλικα ζώα σε παρόμοιες εκθέσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

σορβιτόλη (E420)
υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
κοποβιδόνη
στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

οξική κυτταρίνη
υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
υπρομελλόζη (E464)
διοξείδιο τιτανίου (E171)
τριακετίνη
ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

κόμμεα λάκκας (E904)
υδροξείδιο του αμμωνίου (E527)
προπυλενογλυκόλη (E1520)
μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από HDPE με 2 αποξηραντικά από οξείδιο του πυριτίου και πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 30 ή 90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κυψέλες από φύλλο αλουμινίου/φύλλο αλουμινίου με επένδυση από PVC, που περιέχουν 7 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης. Κάθε συσκευασία περιέχει 28 ή 91 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1178/010

EU/1/17/1178/011

EU/1/17/1178/012

EU/1/17/1178/013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαρτίου 2017

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 04 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XELJANZ 1 mg/mL πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει κιτρική τοφασιτινίμη, ισοδύναμη με 1 mg τοφασιτινίμης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 2,39 mg προπυλενογλυκόλης.

Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 0,9 mg βενζοϊκού νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η τοφασιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα με θετικό ρευματοειδή παράγοντα [RF+] ή αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα [RF-]) και της νεανικής ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι παρουσίασαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (disease modifying antirheumatic drug, DMARD).

Η τοφασιτινίμη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ή ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανεκτικότητας στη MTX ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με MTX δεν είναι κατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται η τοφασιτινίμη.

Δοσολογία

Η τοφασιτινίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX).

Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω βασίζεται στις ακόλουθες κατηγορίες βάρους:

Πίνακας 1: Δόση της τοφασιτινίμης για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και νεανική ΨΑ, ηλικίας δύο ετών και άνω

Σωματικό βάρος (kg)	Δοσολογικό σχήμα
10 - < 20	3,2 mg (3,2 mL πόσιμου διαλύματος) δύο φορές ημερησίως
20 - < 40	4 mg (4 mL πόσιμου διαλύματος) δύο φορές ημερησίως
≥ 40	5 mg (5 mL πόσιμου διαλύματος ή 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο) δύο φορές ημερησίως

Οι ασθενείς με βάρος ≥ 40 kg που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mL πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως, μπορούν να αλλάξουν σε τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως. Οι ασθενείς με βάρος < 40 kg δεν μπορούν να αλλάξουν από το πόσιμο διάλυμα τοφασιτινίμης.

Προσαρμογή της δόσης

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με MTX.

Προσωρινή διακοπή της δόσης και οριστική διακοπή (της θεραπείας)

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 18 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή σε ασθενή που δεν παρουσιάζει κλινική βελτίωση σε αυτό το χρονικό πλαίσιο.

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξη.

Μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης της δόσης για τη διαχείριση παθολογικών εργαστηριακών τιμών που σχετίζονται με τη δόση, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας, της ουδετεροπενίας και της αναιμίας. Όπως περιγράφεται στους Πίνακες 1, 2 και 3 παρακάτω, οι συστάσεις για την προσωρινή διακοπή της δόσης ή τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας γίνονται σύμφωνα με τη σοβαρότητα των παθολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) χαμηλότερο από 750 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 2: Χαμηλός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων

Χαμηλός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (ALC) (βλ. παράγραφο 4.4)	
Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα/mm ³)	Σύσταση
ALC μεγαλύτερος από ή ίσος με 750	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
ALC 500-750	Για επίμονη (2 διαδοχικές τιμές σε αυτό το εύρος σε εξέταση ρουτίνας) μείωση σε αυτό το εύρος, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται προσωρινά, μέχρι η τιμή του ALC να γίνει μεγαλύτερη από 750. Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται. Όταν η τιμή του ALC γίνει μεγαλύτερη από 750, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά, όπως ενδείκνυται κλινικά.
ALC μικρότερος από 500	Εάν η εργαστηριακή τιμή επιβεβαιωθεί από επαναληπτική εξέταση εντός 7 ημερών, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται.

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από 1.200 κύτταρα/mm³.

Πίνακας 3: Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) (βλ. παράγραφο 4.4)	
Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα/mm ³)	Σύσταση
ANC μεγαλύτερος από 1.000	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
ANC 500 – 1.000	Για επίμονες (2 διαδοχικές τιμές σε αυτό το εύρος σε εξέταση ρουτίνας) μειώσεις σε αυτό το εύρος, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται προσωρινά μέχρι η τιμή του ANC να γίνει μεγαλύτερη από 1.000. Για ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται. Όταν η τιμή του ANC γίνει μεγαλύτερη από 1.000, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά, όπως ενδείκνυται κλινικά.
ANC μικρότερος από 500	Εάν η εργαστηριακή τιμή επιβεβαιωθεί από επαναληπτική εξέταση εντός 7 ημερών, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται.

Συνιστάται να μην αρχίζει η χορήγηση της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης χαμηλότερη από 10 g/dL.

Πίνακας 4: Χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης

Χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4)	
Εργαστηριακή τιμή (g/dL)	Σύσταση
Μείωση μικρότερη από ή ίση με 2 g/dL και μεγαλύτερη από ή ίση με 9,0 g/dL	Η δόση θα πρέπει να διατηρείται.
Μείωση μεγαλύτερη από 2 g/dL ή μικρότερη από 8,0 g/dL (επιβεβαιωμένη με επαναληπτική εξέταση)	Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι οι τιμές αιμοσφαιρίνης επιστρέψουν στο φυσιολογικό επίπεδο.

Αλληλεπιδράσεις

Η συνολική ημερήσια δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μία φορά ημερησίως ή σε ισοδύναμη δόση με βάση το σωματικό βάρος σε ασθενείς που λαμβάνουν 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή ισοδύναμη δόση με βάση το σωματικό βάρος δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη) και σε ασθενείς που λαμβάνουν 1 ή περισσότερα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προκαλούν τόσο μέτρια αναστολή του CYP3A4 όσο και ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ., φλουκοναζόλη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του πόσιμου διαλύματος τοφασιτινίμπης σε ηλικιωμένους δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Πίνακας 5: Προσαρμογή της δόσης για ηπατική δυσλειτουργία

Κατηγορία ηπατικής δυσλειτουργίας	Ταξινόμηση	Προσαρμογή της δόσης σε ηπατική δυσλειτουργία για το πόσιμο διάλυμα
Ήπια	Child Pugh A	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μέτρια	Child Pugh B	Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg ή σε ισοδύναμη δόση με βάση το σωματικό βάρος, μία φορά ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας είναι 5 mg ή ισοδύναμη δόση με βάση το σωματικό βάρος, δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).
Σοβαρή	Child Pugh C	Η τοφασιτινίμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Πίνακας 6: Προσαρμογή της δόσης για νεφρική δυσλειτουργία

Κατηγορία νεφρικής δυσλειτουργίας	Κάθαρση κρεατινίνης	Προσαρμογή της δόσης σε νεφρική δυσλειτουργία για το πόσιμο διάλυμα
Ήπια	50-80 mL/min	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μέτρια	30-49 mL/min	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Σοβαρή (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση)	< 30 mL/min	Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 5 mg ή σε ισοδύναμη δόση με βάση το σωματικό βάρος, μία φορά ημερησίως, όταν η ενδεικνυόμενη δόση παρουσία φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας είναι 5 mg ή ισοδύναμη δόση με βάση το σωματικό βάρος, δύο φορές ημερησίως. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παραμένουν σε μειωμένη δόση, ακόμη και μετά την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το πόσιμο διάλυμα τοφασιτινίμπης θα πρέπει να χορηγείται με τον συμπιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης και τη σύριγγα χορήγησης δόσης από του στόματος που παρέχονται.

Η τοφασιτινίμπη χορηγείται από στόματος, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην

παράγραφο 6.1.

- Ενεργή φυματίωση (Tuberculosis - TB), άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σηψαιμία ή ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).
- Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες για τους ασθενείς:

- ηλικίας 65 ετών και άνω,
- ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές),
- ασθενείς με παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας)

Συνδυασμός με άλλες θεραπείες

Η τοφασιτινίμη δεν έχει μελετηθεί και η χρήση της θα πρέπει να αποφεύγεται σε συνδυασμό με βιολογικά φάρμακα, όπως οι ανταγωνιστές του TNF, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης (IL)-1R, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-6R, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CD20, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-17, οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης IL-12/IL-23, οι αντι-ιντεγκρίνες, οι εκλεκτικοί τροποποιητές της συνδιέγερσης και τα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά όπως η αζαθειοπρίνη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, λόγω της πιθανότητας αυξημένης ανοσοκαταστολής και αυξημένου κινδύνου λοίμωξης.

Υπήρχε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών με τον συνδυασμό τοφασιτινίμης και μεθοτρεξάτης, έναντι της τοφασιτινίμης ως μονοθεραπεία στις κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Η χρήση της τοφασιτινίμης σε συνδυασμό με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4 δεν έχει μελετηθεί στις κλινικές μελέτες της τοφασιτινίμης.

Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Σοβαρά συμβάντα ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη. Σε μία τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε μια δόσοεξαρτώμενη αύξηση του κινδύνου ΦΘΕ με τη τοφασιτινίμη συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Σε μία post hoc διερευνητική ανάλυση στο πλαίσιο αυτής της μελέτης, σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου VTE, παρατηρήθηκαν συχνότερα εμφανίσεις επακόλουθων ΦΘΕ στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη, οι οποίοι, στους 12 μήνες θεραπείας, είχαν επίπεδο D-διμερών $\geq 2 \times$ ULN έναντι των ασθενών με επίπεδο D-διμερών $< 2 \times$ ULN. Αυτό δεν ήταν εμφανές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα TNF. Η ερμηνεία περιορίζεται από τον χαμηλό αριθμό των συμβάντων ΦΘΕ και την περιορισμένη διαθεσιμότητα της εξέτασης D-διμερών (τα οποία αξιολογούνταν μόνο κατά την έναρξη της θεραπείας, στον Μήνα 12 και στο τέλος της μελέτης). Στους ασθενείς που δεν είχαν ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα μέσα επίπεδα D-διμερών ήταν σημαντικά μειωμένα στον Μήνα 12 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε όλα τα σκέλη θεραπείας. Ωστόσο, επίπεδα D-διμερών $\geq 2 \times$ ULN στον Μήνα 12 παρατηρήθηκαν στο 30% περίπου των ασθενών χωρίς επακόλουθα συμβάντα ΦΘΕ, υποδεικνύοντας την περιορισμένη ειδικότητα της εξέτασης D-διμερών σε αυτήν τη μελέτη.

Στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για MACE ή κακοήθεια (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE)» και «Κακοήθεια») η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Στους ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, εκτός από τους παράγοντες κινδύνου για MACE ή κακοήθεια, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ εκτός από τους παράγοντες κινδύνου για MACE ή κακοήθεια περιλαμβάνουν προηγούμενη ΦΘΕ, ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ακινητοποίηση, χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κληρονομούμενη διαταραχή πηκτικότητας. Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη για την αξιολόγηση τυχόν αλλαγών του κινδύνου ΦΘΕ.

Για τους ασθενείς με PA και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, εξετάστε το ενδεχόμενο εξέτασης των επιπέδων D-διμερών μετά από περίπου 12 μήνες θεραπείας. Εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης D-διμερών είναι $\geq 2 \times \text{ULN}$, επιβεβαιώστε ότι τα κλινικά οφέλη υπερσκελίζουν τους κινδύνους πριν από την απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας με τοφασιτινίμη.

Να αξιολογείτε αμέσως τους ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΦΘΕ και να διακόπτετε την τοφασιτινίμη σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ΦΘΕ, ανεξάρτητα από τη δόση ή την ένδειξη.

Φλεβική θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς

Έχει αναφερθεί εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης του αμφιβληστροειδούς (ΦΘΑ) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν συμπτώματα που υποδηλώνουν ΦΘΑ.

Σοβαρές λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις που οφείλονται σε βακτηριακά, μυκοβακτηριακά, διηθητικά μυκητιασικά, ιικά ή άλλα ευκαιριακά παθογόνα, σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων είναι υψηλότερος σε γεωγραφικές περιοχές της Ασίας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ενδέχεται να έχουν προδιάθεση για λοίμωξη.

Δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των εντοπισμένων λοιμώξεων.

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμης σε ασθενείς:

- με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις,
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης,
- οι οποίοι έχουν μείνει ή ταξιδεύει σε περιοχές με ενδημικές μυκητιάσεις,
- οι οποίοι έχουν υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να τους προδιαθέσουν για λοίμωξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με τοφασιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, μια ευκαιριακή λοίμωξη ή σηψαιμία. Ένας ασθενής που εκδηλώνει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη θα πρέπει να υποβληθεί σε άμεσες και πλήρεις διαγνωστικές εξετάσεις, κατάλληλες για έναν ανοσοκατεσταλμένο ασθενή, θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και στον διαβητικό πληθυσμό γενικά, η θεραπεία των ηλικιωμένων και των ασθενών με διαβήτη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ.

παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς 65 ετών και άνω, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο κίνδυνος λοίμωξης ενδέχεται να είναι υψηλότερος με την αύξηση των βαθμών της λεμφοπενίας και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των λεμφοκυττάρων κατά την αξιολόγηση του κινδύνου λοίμωξης του εκάστοτε ασθενούς. Τα κριτήρια διακοπής και παρακολούθησης για τη λεμφοπενία παρατίθενται στην παράγραφο 4.2.

Φυματίωση

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη χορήγησης της τοφασιτινίμης σε ασθενείς:

- οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε φυματίωση,
- οι οποίοι έχουν μείνει ή ταξιδέψει σε περιοχές με ενδημική φυματίωση.

Πριν από τη χορήγηση, και ανάλογα με τις ισχύουσες οδηγίες, κατά τη διάρκεια της χορήγησης της τοφασιτινίμης, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να εξετάζονται για λανθάνουσα ή ενεργή λοίμωξη.

Οι ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση, που είχαν θετική δοκιμασία, θα πρέπει να λαμβάνουν τυπική αντιμυκοβακτηριακή θεραπεία, πριν από τη χορήγηση της τοφασιτινίμης.

Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν από τη χορήγηση της τοφασιτινίμης σε ασθενείς που είχαν αρνητική δοκιμασία για φυματίωση, αλλά που έχουν προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργούς φυματίωσης, και όπου δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ένας επαρκής κύκλος θεραπείας ή σε αυτούς που έχουν αρνητική δοκιμασία, αλλά με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από φυματίωση. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός επαγγελματία υγείας με ειδικευση στη θεραπεία της φυματίωσης για να συμβάλλει στη λήψη απόφασης σχετικά με το εάν η έναρξη αντιφυματικής θεραπείας είναι κατάλληλη για τον εκάστοτε ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν αρνητική δοκιμασία για λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Επανενεργοποίηση του ιού

Σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη έχουν παρατηρηθεί επανενεργοποίηση του ιού και περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού έρπη (π.χ., έρπης ζωστήρας) (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την τοφασιτινίμη, ο κίνδυνος εμφάνισης έρπη ζωστήρα φαίνεται να είναι αυξημένος σε:

- Ιάπωνες ή Κορεάτες ασθενείς.
- Ασθενείς με ALC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³ (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs).

Η επίδραση της τοφασιτινίμης στην επανενεργοποίηση της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας είναι άγνωστη. Οι ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ηπατίτιδα Β ή C στη φάση της διαλογής

αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με την τοφασιτινίμη, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα, σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες.

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου)

Έχουν παρατηρηθεί μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) σε ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη.

Σε μια τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, οι οποίοι είναι νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή

Η τοφασιτινίμη ενδέχεται να επηρεάζει τις άμυνες του ξενιστή ενάντια σε κακοήθειες.

Σε μια τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση κακοηθειών, ιδιαίτερα NMSC, καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα, με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

NMSC, καρκίνος του πνεύμονα και λέμφωμα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη έχει παρατηρηθεί και σε άλλες κλινικές μελέτες, καθώς και μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Παρατηρήθηκαν άλλες κακοήθειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, του καρκίνου του μαστού, του μελανώματος, του καρκίνου του προστάτη και του καρκίνου του παγκρέατος.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς οι οποίοι είναι νυν ή πρώην, μακροχρόνιοι καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου κακοήθειας (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας, εκτός από επιτυχώς θεραπευμένο μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος) η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες άλλες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος για όλους τους ασθενείς, ειδικότερα για εκείνους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος (βλ. Πίνακα 7 στην παράγραφο 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Συνιστάται επίσης προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας πνευμονοπάθειας, καθώς μπορεί να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις. Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάμεσης πνευμονοπάθειας (ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρα έκβαση), σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη σε κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, και μετά την κυκλοφορία του στην αγορά, παρότι ο ρόλος της αναστολής της κινάσης Janus (JAK) σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι γνωστός. Οι Ασιάτες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, είναι γνωστό ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο διάμεσης πνευμονοπάθειας, συνεπώς η θεραπεία αυτών των ασθενών πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα

Έχουν αναφερθεί συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σε κλινικές μελέτες, παρότι ο ρόλος της αναστολής της κινάσης Janus σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι γνωστός. Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ., ασθενείς με ιστορικό εκκολπωματίτιδας, ασθενείς με συνοδό χρήση κορτικοστεροειδών και/ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νεοεμφανιζόμενα κοιλιακά σημεία και συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως για την πρόωμη ταυτοποίηση διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Κατάγματα

Έχουν παρατηρηθεί κατάγματα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Η τοφασιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κατάγματα, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι γυναίκες ασθενείς και οι ασθενείς με χρήση κορτικοστεροειδών, ανεξάρτητα από την ένδειξη και τη δοσολογία.

Ηπατικά ένζυμα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8, δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων). Θα πρέπει να ασκείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), ιδιαιτέρως όταν ξεκινάει σε συνδυασμό με δυνητικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μεθοτρεξάτη. Μετά την έναρξη, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ηπατικών δοκιμασιών και η έγκαιρη διερεύνηση των αιτίων οποιωνδήποτε αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων παρατηρηθούν, για την αναγνώριση των πιθανών περιπτώσεων φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης. Επί υποψίας φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης, η χορήγηση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, μέχρι να αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Υπερευαισθησία

Μετά την κυκλοφορία της τοφασιτινίμης στην αγορά, αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερευαισθησίας που συνδέονται με τη χορήγησή του. Παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις όπως αγγειοοίδημα και κνίδωση και σημειώθηκαν σοβαρές αντιδράσεις. Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η χρήση της τοφασιτινίμης πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εργαστηριακές παράμετροι

Λεμφοκύτταρα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση λεμφοπενίας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Αριθμοί λεμφοκυττάρων μικρότεροι από 750 κύτταρα/mm³, συσχετίστηκαν με μία αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων. Δεν συνιστάται η έναρξη ή η συνέχιση της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων μικρότερο από 750 κύτταρα/mm³. Τα λεμφοκύτταρα θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει των αριθμών των λεμφοκυττάρων, βλ. παράγραφο 4.2.

Ουδετερόφιλα

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση ουδετεροπενίας (κάτω από 2.000 κύτταρα/mm³) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ενήλικες ασθενείς με ANC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³ και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ANC μικρότερο από 1.200 κύτταρα/mm³. Ο ANC θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει του ANC, βλ. παράγραφο 4.2.

Αιμοσφαιρίνη

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με μειώσεις των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη σε ενήλικες ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 9 g/dL και σε παιδιατρικούς ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από 10 g/dL. Η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και μετά από 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και κάθε 3 μήνες από αυτό το σημείο και έπειτα. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις βάσει του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης, βλ. παράγραφο 4.2.

Παρακολούθηση λιπιδίων

Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με αυξήσεις των παραμέτρων των λιπιδίων, όπως η ολική χοληστερόλη, η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και η χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Οι μέγιστες επιδράσεις γενικά παρατηρήθηκαν εντός 6 εβδομάδων. Η αξιολόγηση των παραμέτρων των λιπιδίων θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά από 8 εβδομάδες, έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη. Η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας. Οι αυξήσεις στην ολική και την LDL χοληστερόλη που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με τοφασιτινίμη ενδέχεται να μειωθούν στα επίπεδα που είχαν πριν από τη θεραπεία, με τη θεραπεία με στατίνες.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για τον διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές για υπογλυκαιμία μετά την έναρξη της τοφασιτινίμης σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για τον διαβήτη. Ενδέχεται να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης της αντιδιαβητικής φαρμακευτικής αγωγής σε περίπτωση που θα εμφανιστεί υπογλυκαιμία.

Εμβολιασμοί

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη, συνιστάται η πραγματοποίηση όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σε όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πΝΙΑ και νΨΑ, σε συμφωνία με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Συνιστάται να μη χορηγούνται εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών ταυτόχρονα με την τοφασιτινίμη. Η απόφαση της χρήσης εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς πριν από τη θεραπεία με την τοφασιτινίμη, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τυχόν προϋπάρχουσα ανοσοκαταστολή σε κάθε ασθενή.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμβολιασμού προφύλαξης για τον έρπη ζωστήρα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά, DMARDs. Εάν χορηγηθεί εμβόλιο έρπη ζωστήρα από ζώντες ιούς, θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό ανεμευλογιάς ή σε όσους είναι οροθετικοί για τον ιό του έρπη ζωστήρα (VZV). Εάν το ιστορικό της ανεμευλογιάς θεωρείται αμφίβολο ή αναξιόπιστο, συνιστάται ο έλεγχος των αντισωμάτων έναντι του ιού του έρπη ζωστήρα (VZV).

Ο εμβολιασμός με εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον 2 εβδομάδες, αλλά κατά προτίμηση 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της χορήγησης της τοφασιτινίμης ή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού αναφορικά με ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δευτεροπαθή μετάδοση λοίμωξης από εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών σε ασθενείς που λαμβάνουν τοφασιτινίμη.

Περιεχόμενο εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,39 mg προπυλενογλυκόλης σε κάθε mL.

Παραδείγματα έκθεσης σε προπυλενογλυκόλη με βάση τις ημερήσιες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2) είναι τα εξής:

- Μια δόση 3,2 mg δύο φορές ημερησίως XELJANZ 1 mg/mL πόσιμου διαλύματος που χορηγείται σε παιδί με βάρος 10 kg έως < 20 kg θα οδηγήσει σε έκθεση σε προπυλενογλυκόλη 1,53 mg/kg/ημέρα.
- Μια δόση 4 mg δύο φορές ημερησίως XELJANZ 1 mg/mL πόσιμου διαλύματος που χορηγείται σε παιδί με βάρος 20 kg έως < 40 kg θα οδηγήσει σε έκθεση σε προπυλενογλυκόλη 0,96 mg/kg/ημέρα.
- Μια δόση 5 mg δύο φορές ημερησίως XELJANZ 1 mg/mL πόσιμου διαλύματος που χορηγείται σε παιδί με βάρος ≥ 40 kg θα οδηγήσει σε έκθεση σε προπυλενογλυκόλη 0,60 mg/kg/ημέρα.

Βενζοϊκό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,9 mg βενζοϊκού νατρίου σε κάθε mL.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά mL, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

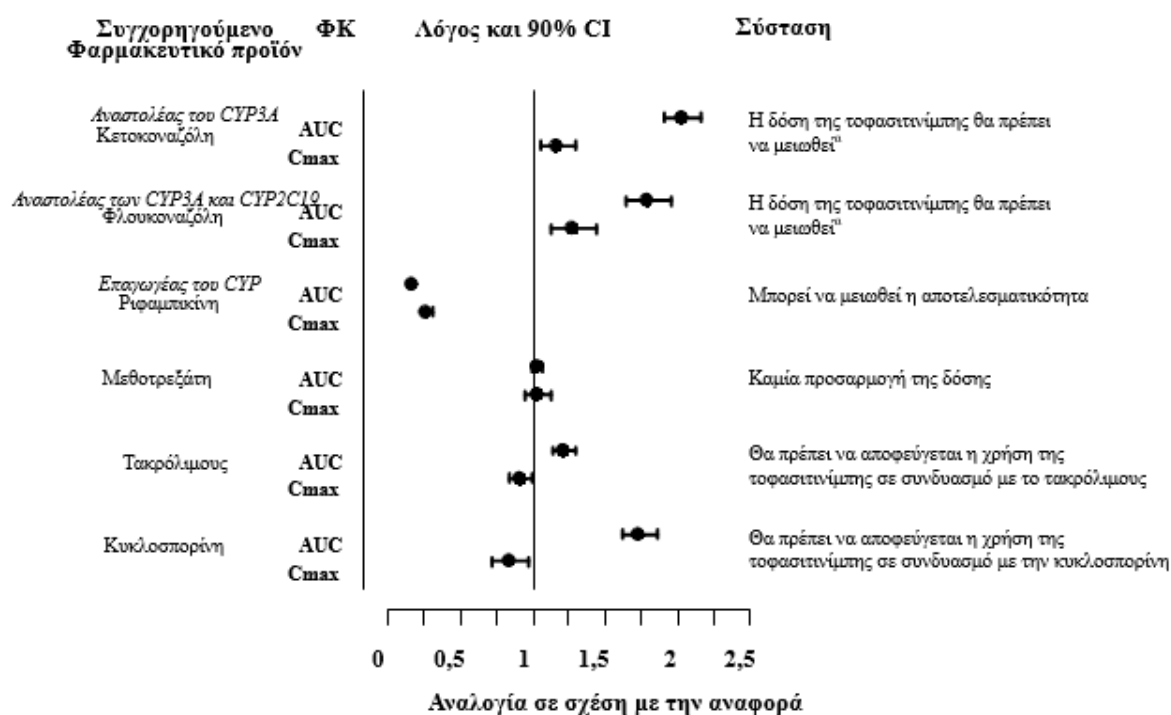
Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) της τοφασιτινίμης

Καθώς η τοφασιτινίμη μεταβολίζεται από το CYP3A4, η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 είναι πιθανή. Η έκθεση στην τοφασιτινίμη αυξάνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., κετοконаζόλη), ή όταν η χορήγηση ενός ή περισσότερων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων προκαλεί τόσο μέτρια αναστολή του CYP3A4 όσο και ισχυρή αναστολή του CYP2C19 (π.χ., φλουконаζόλη), (βλ. παράγραφο 4.2).

Η έκθεση στην τοφασιτινίμη μειώνεται κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ., ριφαμπικίνη). Οι αναστολείς του CYP2C19 ως μονοθεραπεία, ή της P-γλυκοπρωτεΐνης είναι απίθανο να αλλάξουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης.

Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4), φλουконаζόλη (μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και ισχυρός αναστολέας του CYP2C19), τακρόλιμους (ήπιος αναστολέας του CYP3A4) και κυκλοσπορίνη (μέτριος αναστολέας του CYP3A4) αύξησε την AUC της τοφασιτινίμης, ενώ η ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP) μείωσε την AUC της τοφασιτινίμης. Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ., τη ριφαμπικίνη) ενδέχεται να προκαλέσει απώλεια ή μείωση της κλινικής ανταπόκρισης (βλ. Σχήμα 1). Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με την τοφασιτινίμη δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη και φλουконаζόλη αύξησε τη C_{max} της τοφασιτινίμης, ενώ με τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη και ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} της τοφασιτινίμης. Η ταυτόχρονη χορήγηση με μεθοτρεξάτη 15-25 mg μία φορά την εβδομάδα δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της τοφασιτινίμης



Σημείωση: Η ομάδα αναφοράς είναι η χορήγηση τοφασιτινίμης ως μονοθεραπεία.

^α Η δόση της τοφασιτινίμης θα πρέπει να μειώνεται σε 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μία φορά ημερησίως ή σε πόσιμο διάλυμα σε ισοδύναμη δόση με βάση το σωματικό βάρος σε ασθενείς που λαμβάνουν 5 mg ή ισοδύναμη δόση με βάση το σωματικό βάρος δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενδεχόμενο επίδρασης της τοφασιτινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των αντισυλληπτικών από του στόματος, λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη, σε υγιείς γυναίκες εθελόντριες.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με μεθοτρεξάτη 15-25 mg μία φορά την εβδομάδα μείωσε την AUC και τη C_{max} της μεθοτρεξάτης κατά 10% και 13%, αντίστοιχα. Ο βαθμός της μείωσης της έκθεσης στη μεθοτρεξάτη δεν επιβάλλει τροποποιήσεις στην εξατομικευμένη δοσολογία της μεθοτρεξάτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση της τοφασιτινίμης σε εγκύους. Η τοφασιτινίμη έχει καταδειχθεί ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια και ότι επιδρά στον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, η χρήση της τοφασιτινίμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την τοφασιτινίμη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοφασιτινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η τοφασιτινίμη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, η χρήση της τοφασιτινίμης κατά τη διάρκεια του θηλασμού αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για τη δυνητική επίδραση αναφορικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Η τοφασιτινίμη μείωσε τη γονιμότητα των θηλυκών, αλλά όχι τη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοφασιτινίμη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). Σε όλο τον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας που εκτέθηκε, οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν με την τοφασιτινίμη ήταν η πνευμονία (1,7%), ο έρπης ζωστήρας (0,6%), η ουρολοίμωξη (0,4%), η κυτταρίτιδα (0,4%), η εκκολπωματίτιδα (0,3%) και η σκωληκοειδίτιδα (0,2%). Μεταξύ των ευκαιριακών λοιμώξεων, αναφέρθηκαν φυματίωση και άλλες λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια, από κρυπτόκοκκο, ιστοπλάσμωση, καντιντίαση του οισοφάγου, έρπης ζωστήρας σε πολλά δερμοτόμια, λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό και ιό BK, καθώς και λιστερίωση με την τοφασιτινίμη. Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει διάχυτη αντί για εντοπισμένη νόσο. Μπορεί επίσης να παρουσιαστούν άλλες σοβαρές λοιμώξεις που δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (π.χ., κοκκιδιοειδομυκητίαση).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών σε διπλά τυφλές, εικονικού φαρμάκου ή MTX ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν η κεφαλαλγία (3,9%), οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,8%), η ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,3%), η διάρροια (2,9%), η ναυτία (2,7%) και η υπέρταση (2,2%).

Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών των διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ή με μεθοτρεξάτη μελετών, ήταν 3,8% για ασθενείς που έλαβαν τοφασιτινίμη. Οι πιο συχνές λοιμώξεις που είχαν ως αποτέλεσμα διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν ο έρπης ζωστήρας (0,19%) και η πνευμονία (0,15%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και ελκώδη κολίτιδα και παρουσιάζονται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και κατηγορία συχνότητας και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές

(δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες <1/10.000	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία Γρίπη Έρπης ζωστήρας Ουρολοίμωξη Κολπίτιδα Βρογχίτιδα Ρινοφαρυγγίτιδα Φαρυγγίτιδα	Φυματίωση Εκκολπωματίτιδα Πυελονεφρίτιδα Κυτταρίτιδα Απλός έρπης Ιογενής γαστρεντερίτιδα Ιογενής λοίμωξη	Σηψαιμία Σηψαιμία από ουρολοίμωξη Διάχυτη φυματίωση Βακτηριαία Πνευμονία από <i>Pneumocystis jirovecii</i> Πνευμονία από πνευμονόκοκκο Βακτηριακή πνευμονία Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό Βακτηριακή αρθρίτιδα	Φυματίωση του κεντρικού νευρικού συστήματος Μηνιγγίτιδα από κρυπτόκοκκο Νεκρωτική περιτονίτιδα Εγκεφαλίτιδα Βακτηριαία από σταφυλόκοκκο Λοίμωξη από σύμπλεγμα από <i>μυκοβακτηρίδιο ανίμυ</i> Άτυπη μυκοβακτηριακή λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)		Καρκίνος του πνεύμονα Μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος	Λέμφωμα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία Αναιμία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Υπερευαισθησία* Αγγειοοίδημα* Κνίδωση*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Δυσλιπιδαιμία Υπερλιπιδαιμία Αφυδάτωση			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παραίσθησία			

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες <1/10.000	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Καρδιακές διαταραχές		Έμφραγμα μυοκαρδίου			
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Φλεβική θρομβοεμβολή**			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Δύσπνοια Συμφόρηση κόλπων του προσώπου			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος Έμετος Διάρροια Ναυτία Γαστρίτιδα Δυσπεψία				
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατική στεάτωση Αυξημένα ηπατικά ένζυμα Αυξημένες τρανσαμινάσες Αυξημένη γάμμα- γλουταμυλοτρανσφ εράση	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Ακμή	Ερύθημα Κνησμός			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Διόγκωση άρθρωσης Τενοντίτιδα	Μυοσκελετικός πόνος		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα, περιφερικό	Πυρεξία Κόπωση			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινά ση αίματος	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη χοληστερόλη αίματος Αυξημένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη Αυξημένο σωματικό βάρος			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Διάταση συνδέσμου Διάστρεμμα μυός			

*Αυθόρμητη αναφορά δεδομένων

**Η φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνει την ΠΕ, την ΕΒΦΘ και τη φλεβική θρόμβωση του αμφιβληστροειδούς

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Φλεβική θρομβοεμβολή

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362), τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, παρατηρήθηκε αυξημένη και δόσοεξαρτώμενη επίπτωση ΦΘΕ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παράγραφο 5.1). Η πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν σοβαρά και ορισμένα προκάλεσαν τον θάνατο. Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για την ΠΕ για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) και 0,06 (0,01-0,17) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για την ΠΕ ήταν 2,93 (0,79-10,83) και 8,26 (2,49, 27,43) για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη όπου παρατηρήθηκε ΠΕ, η πλειονότητα (97%) είχε παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ.

Συνολικές λοιμώξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 3, τα ποσοστά λοιμώξεων στο διάστημα 0 – 3 μηνών, στις ομάδες μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 616 ασθενείς) και 10 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 642 ασθενείς) ήταν 16,2% (100 ασθενείς) και 17,9% (115 ασθενείς), αντίστοιχα, συγκριτικά με 18,9% (23 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (συνολικά 122 ασθενείς). Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης 3 με λήψη DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, τα ποσοστά λοιμώξεων στο διάστημα 0-3 μηνών, στις ομάδες θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 973 ασθενείς) και 10 mg δύο φορές ημερησίως (συνολικά 969 ασθενείς) συν DMARDs ήταν 21,3% (207 ασθενείς) και 21,8% (211 ασθενείς), αντίστοιχα, συγκριτικά με 18,4% (103 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν DMARDs (συνολικά 559 ασθενείς).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και η ρινοφαρυγγίτιδα (3,7% και 3,2%, αντίστοιχα).

Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων με την τοφασιτινίμη στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας σε όλες τις εκθέσεις (σύνολο 4.867 ασθενείς) ήταν 46,1 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη (43,8 και 47,2 ασθενείς με συμβάντα για τη δόση των 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς (συνολικά 1.750) που έλαβαν μονοθεραπεία, η επίπτωση ήταν 48,9 και 41,9 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τη δόση των 5 mg και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Για τους ασθενείς (συνολικά 3.117) που έλαβαν DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, η επίπτωση ήταν 41,0 και 50,3 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τη δόση των 5 mg και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Σοβαρές λοιμώξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών και 24 μηνών, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων στην ομάδα μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ήταν 1,7 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη. Στην ομάδα μονοθεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, η επίπτωση ήταν 1,6 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, 0 συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τον πληθυσμό του εικονικού φαρμάκου και 1,9 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για την ομάδα της μεθοτρεξάτης.

Σε μελέτες διάρκειας 6, 12 ή 24 μηνών, η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων στις ομάδες τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και 10 mg δύο φορές ημερησίως συν DMARDs ήταν 3,6 και 3,4 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,7 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν DMARD.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας σε όλες τις εκθέσεις, τα συνολικά ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,4 και 3,0 ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη για τις ομάδες τοφασιτινίμης των 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Στις πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις συγκαταλέγονταν η πνευμονία, ο έρπης ζωστήρας, η ουρολοίμωξη, η κυτταρίτιδα, η γαστρεντερίτιδα και η εκκολπωματίτιδα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μεγάλη (N=4.362), τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τις σοβαρές λοιμώξεις για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23) και 2,44 (2,02, 2,92) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Συγκριτικά με τους αναστολείς του TNF, ο λόγος κινδύνου (hazard ratio, HR) για τις σοβαρές λοιμώξεις ήταν 1,17 (0,92, 1,50) και 1,48 (1,17, 1,87) για την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Επανενεργοποίηση του ιού

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοφασιτινίμη, οι οποίοι είναι Ιάπωνες ή Κορεάτες ή ασθενείς με μακροχρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν λάβει προηγουμένως δύο ή περισσότερα βιολογικά, DMARDs ή ασθενείς με ALC μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm³, ή ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 10 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για έρπη ζωστήρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε μια αύξηση στα συμβάντα έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την τοφασιτινίμη, σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF. Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τον έρπητα ζωστήρα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 3,75 (3,22, 4,34), 3,94 (3,38, 4,57) και 1,18 (0,90, 1,52) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Λεμφοκύτταρα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ALC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 0,3% των ασθενών και για τον ALC μεταξύ 500 και 750 κύτταρα/mm³ στο 1,9% των ασθενών, για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ALC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ στο 1,3% των ασθενών και για τον ALC μεταξύ 500 και 750 κύτταρα/mm³ στο 8,4% των ασθενών, για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά.

Επιβεβαιωμένοι ALC μικρότεροι από 750 κύτταρα/mm³ συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρουσιάστηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις του ANC κάτω από 1.000 κύτταρα/mm³ στο 0,08% των ασθενών για τις δόσεις των 5 mg δύο φορές ημερησίως και των 10 mg δύο φορές ημερησίως, συνδυαστικά. Δεν παρατηρήθηκαν επιβεβαιωμένες μειώσεις στον ANC κάτω από 500 κύτταρα/mm³ σε καμία ομάδα θεραπείας. Δεν υπήρξε καμία σαφής σχέση μεταξύ της ουδετεροπενίας και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας ασφάλειας με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το μοτίβο και η επίπτωση των επιβεβαιωμένων μειώσεων του ANC παρέμειναν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοκιμασίες ηπατικών ενζύμων

Όχι συχνά, παρατηρήθηκαν επιβεβαιωμένες αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα μεγαλύτερες από 3 φορές υψηλότερες από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (3 x ULN) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτούς τους ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, η τροποποίηση του σχήματος θεραπείας, όπως η μείωση της δόσης του συγχωρηγούμενου τροποποιητικού της νόσου αντιρρευματικού φαρμάκου (DMARD), η διακοπή της τοφασιτινίμης ή η μείωση της δόσης της τοφασιτινίμης, οδήγησε σε μείωση των ηπατικών ενζύμων ή επάνοδό τους στα φυσιολογικά επίπεδα.

Στο ελεγχόμενο τμήμα της μελέτης μονοθεραπείας φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (0 – 3 μήνες) (μελέτη I, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 1,65%, 0,41% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 1,65%, 0,41% και 0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στη μελέτη μονοθεραπείας φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (0 – 24 μήνες) (μελέτη VI, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 7,1%, 3,0% και 3,0% των ασθενών που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 3,3%, 1,6% και 1,5% των ασθενών που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στο ελεγχόμενο τμήμα των μελετών φάσης 3 για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου (0 – 3 μήνες) (μελέτες II-V, βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 0,9%, 1,24% και 1,14% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3 x ULN στο 0,72%, 0,5% και 0,31% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Στις μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε μονοθεραπεία, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3x ULN στο 1,1% και στο 1,4% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3x ULN σε <1,0% και στις δύο ομάδες 5 mg και 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Στις μελέτες μακροχρόνιας επέκτασης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με DMARDs ως θεραπεία υποβάθρου, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3x ULN στο 1,8% και στο 1,6% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg και 10 mg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες από 3x ULN σε <1,0% και στις δύο ομάδες 5 mg και 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως.

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες ή ίσες με 3x ULN στο 6,01%,

στο 6,54% και στο 3,77% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της AST μεγαλύτερες ή ίσες με 3x ULN στο 3,21%, στο 4,57% και στο 2,38% των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα.

Λιπίδια

Οι αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) αξιολογήθηκαν αρχικά στον 1 μήνα μετά την έναρξη της τοφασιτινίμης στις ελεγχόμενες, διπλά τυφλές, κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις σε αυτό το χρονικό σημείο και παρέμειναν σταθερές από αυτό το σημείο και έπειτα.

Οι αλλαγές στις παραμέτρους των λιπιδίων, από την έναρξη έως τη λήξη της μελέτης (6 – 24 μήνες), στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συνοψίζονται παρακάτω:

- Η μέση LDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 15% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 20% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 12, ενώ αυξήθηκε κατά 16% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 19% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 24.
- Η μέση HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 17% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 18% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 12, ενώ αυξήθηκε κατά 19% στο σκέλος τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως και κατά 20% στο σκέλος τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως κατά τον Μήνα 24.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με τοφασιτινίμη, τα επίπεδα των λιπιδίων επέστρεψαν στις τιμές της έναρξης.

Οι μέσοι λόγοι LDL χοληστερόλης/HDL χοληστερόλη και Απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB)/ApoA1 παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητοι στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη.

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη και στην ApoB μειώθηκαν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία ως ανταπόκριση στη θεραπεία με στατίνη.

Στους πληθυσμούς μακροχρόνιας ασφάλειας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων παρέμειναν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη, μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι ήταν 50 ετών και άνω και είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, οι αλλαγές στις παραμέτρους των λιπιδίων από την έναρξη έως τους 24 μήνες συνοψίζονται παρακάτω:

- Η μέση LDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 13,80%, 17,04% και 5,50% στους ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα, κατά τον Μήνα 12. Κατά τον Μήνα 24, η αύξηση ήταν 12,71%, 18,14% και 3,64%, αντίστοιχα.
- Η μέση HDL χοληστερόλη αυξήθηκε κατά 11,71%, 13,63% και 2,82% στους ασθενείς που λάμβαναν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και αναστολείς του TNF, αντίστοιχα, κατά τον Μήνα 12. Κατά τον Μήνα 24, η αύξηση ήταν 11,58%, 13,54% και 1,42%, αντίστοιχα.

Εμφραγμα του μυοκαρδίου

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ)

κινδύνου, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) και 0,16 (0,07, 0,31) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν ελάχιστα θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου με παρεμφερή ποσοστά σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Στο πλαίσιο της μελέτης απαιτήθηκε η παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 έτη.

Κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε μια μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα οι οποίοι ήταν 50 ετών ή άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου, τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για τον καρκίνο του πνεύμονα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) και 0,13 (0,05, 0,26) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Στο πλαίσιο της μελέτης απαιτήθηκε η παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 έτη.

Τα ποσοστά επίπτωσης (95% CI) για το λέμφωμα για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, την τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως και τους αναστολείς του TNF ήταν 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) και 0,02 (0,00, 0,10) ασθενείς με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και νεανική ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ΝΙΑ στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης ήταν συμβατές ως προς τον τύπο και τη συχνότητα με αυτές που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς με ΡΑ, με την εξαίρεση ορισμένων λοιμώξεων (γρίπη, φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ιογενής λοίμωξη) και γαστρεντερικών ή γενικών διαταραχών (κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, πυρεξία, κεφαλαλγία, βήχας), οι οποίες ήταν πιο συχνές στον παιδιατρικό πληθυσμό με ΝΙΑ. Η μεθοτρεξάτη (MTX) ήταν το πιο συχνό συνοδό csDMARD που χρησιμοποιήθηκε (κατά την Ημέρα 1, 156 από τους 157 ασθενείς σε csDMARD λάμβαναν MTX). Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με το προφίλ ασφάλειας της τοφασιτινίμης που χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με οποιοδήποτε άλλο csDMARD.

Λοιμώξεις

Στο διπλά τυφλό τμήμα της κύριας δοκιμής Φάσης 3 (Μελέτη JIA-I), η λοίμωξη ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (44,3%). Η λοιμώξεις ήταν γενικά ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.

Στον ενοποιημένο πληθυσμό ασφάλειας, 7 ασθενείς είχαν σοβαρές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοφασιτινίμη εντός της περιόδου αναφοράς (έως 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης) και αντιπροσωπεύουν ποσοστό εμφάνισης 1,92 ασθενών με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη: πνευμονία, επισκληρίδιο εμπύημα (με παραρρινοκολπίτιδα και υποπεριοστικό απόστημα), δερμοειδής κύστη, σκωληκοειδίτιδα, πυελονεφρίτιδα από escherichia, απόστημα άκρων και ουρολοίμωξη.

Στον ενοποιημένο πληθυσμό ασφάλειας, 3 ασθενείς είχαν μη σοβαρά συμβάντα έρπητα ζωστήρα εντός του χρονικού παραθύρου αναφοράς και αντιπροσωπεύουν ποσοστό εμφάνισης 0,82 ασθενών με συμβάντα ανά 100 ασθενο-έτη. Ένας (1) επιπλέον ασθενής είχε ένα συμβάν σοβαρού έρπητα ζωστήρα (HZ) εκτός του χρονικού παραθύρου αναφοράς.

Ηπατικά συμβάντα

Οι ασθενείς στην κύρια μελέτη NIA ήταν απαραίτητο να έχουν επίπεδα AST και ALT κάτω από 1,5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) για να είναι κατάλληλοι για ένταξη. Στον ενοποιημένο πληθυσμό ασφάλειας, υπήρχαν 2 ασθενείς με αυξήσεις της ALT ≥ 3 φορές το ULN σε 2 διαδοχικές επισκέψεις. Κανένα συμβάν δεν πληρούσε τα κριτήρια του νόμου του Hy. Και οι δύο ασθενείς λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με MTX και κάθε συμβάν υποχώρησε μετά τη διακοπή της MTX και την οριστική διακοπή της τοφασιτινίμης.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι αλλαγές στις εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς με NIA στο κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης ήταν συμβατές με αυτές που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς με PA. Οι ασθενείς στην κύρια μελέτη NIA ήταν απαραίτητο να έχουν αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 100.000 κύτταρα/ mm^3 ώστε να είναι κατάλληλοι για ένταξη, συνεπώς δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τους ασθενείς με NIA με αριθμό αιμοπεταλίων < 100.000 κύτταρα/ mm^3 πριν από την έναρξη της θεραπείας με τοφασιτινίμη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με τοφασιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για έως και μια μεμονωμένη δόση των 100 mg σε υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι περισσότερο από το 95% της χορηγούμενης δόσης αναμένεται να αποβληθεί εντός 24 ωρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Εκλεκτικά Ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA29

Μηχανισμός δράσης

Η τοφασιτινίμη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της οικογένειας JAK. Σε ενζυμικούς προσδιορισμούς, η τοφασιτινίμη αναστέλλει τις JAK1, JAK2, JAK3 και, σε μικρότερο βαθμό, την TyK2. Αντίθετα, η τοφασιτινίμη έχει υψηλότερο βαθμό εκλεκτικότητας έναντι άλλων κινάσων στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Σε ανθρώπινα κύτταρα, η τοφασιτινίμη αναστέλλει, κατά προτίμηση, τη σηματοδότηση από ετεροδιμερείς υποδοχείς κυτοκινών που συσχετίζονται με την JAK3 ή/και την JAK1,

με λειτουργική εκλεκτικότητα έναντι υποδοχέων κυτοκινών που εκτελούν σηματοδότηση μέσω ζευγών JAK2. Η αναστολή των JAK1 και JAK3 από την τοφασιτινίμη εξασθενεί τη σηματοδότηση των ιντερλευκινών (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) και των ιντερφερονών τύπου I και τύπου II, γεγονός που προκαλεί τροποποίηση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με τοφασιτινίμη για έως και 6 μήνες συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των κυκλοφορούντων CD16/56+ κυττάρων φυσικών φονέων (NK), με τις εκτιμώμενες μέγιστες μειώσεις να εμφανίζονται περίπου 8-10 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτές οι αλλαγές υποχωρούσαν γενικά εντός 2-6 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με τοφασιτινίμη συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στους αριθμούς των B κυττάρων. Οι αλλαγές στον αριθμό των κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων και των υποκατηγοριών των T-λεμφοκυττάρων (CD3+, CD4+ και CD8+) ήταν μικρές και ασυνεπείς.

Μετά από μακροχρόνια θεραπεία (διάμεση διάρκεια θεραπείας με τοφασιτινίμη 5 ετών περίπου), οι αριθμοί των CD4+ και CD8+ παρουσίασαν διάμεσες μειώσεις 28% και 27%, αντίστοιχα, σε σχέση με την έναρξη. Σε αντίθεση με την παρατηρηθείσα μείωση μετά από βραχυχρόνια χορήγηση δόσης, οι αριθμοί των CD16/56+ κυττάρων φυσικών φονέων παρουσίασαν διάμεση αύξηση 73% σε σχέση με την έναρξη. Οι αριθμοί των CD19+ B κυττάρων δεν παρουσίασαν καμία περαιτέρω αύξηση μετά τη μακροχρόνια θεραπεία με τοφασιτινίμη. Όλες αυτές οι αλλαγές στις υποκατηγορίες των λεμφοκυττάρων επανήλθαν προς την τιμή που είχαν κατά την έναρξη, μετά την προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη συσχέτισης μεταξύ των σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων ή του έρπη ζωστήρα και των αριθμών των υποκατηγοριών των λεμφοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για την παρακολούθηση του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων).

Οι αλλαγές στα επίπεδα των ολικών IgG, IgM και IgA στον ορό σε διάστημα χορήγησης δόσης τοφασιτινίμης διάρκειας 6 μηνών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν μικρές, όχι δοσοεξαρτώμενες και παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας απουσία συστηματικής χυμικής καταστολής.

Μετά τη θεραπεία με τοφασιτινίμη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) στον ορό και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια χορήγησης της δόσης. Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη CRP κατά τη θεραπεία με την τοφασιτινίμη δεν αντιστράφηκαν πλήρως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της, υποδεικνύοντας μεγαλύτερη διάρκεια φαρμακοδυναμικής δράσης συγκριτικά με τον χρόνο ημίσειας ζωής.

Μελέτες εμβολίων

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ξεκίνησαν να λαμβάνουν τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση στο αντιγριπικό εμβόλιο ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες: τοφασιτινίμη (57%) και εικονικό φάρμακο (62%). Για το πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου, ο αριθμός των ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση ήταν ο εξής: 32% σε ασθενείς που λάμβαναν τόσο τοφασιτινίμη όσο και μεθοτρεξάτη, 62% σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμη, 62% σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη και 77% για το εικονικό φάρμακο. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν σε μια ξεχωριστή μελέτη με το εμβόλιο της γρίπης και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Πραγματοποιήθηκε μια ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία υποβάθρου με μεθοτρεξάτη, οι οποίοι ανοσοποιήθηκαν με εμβόλιο ζωντανού εξασθενημένου ιού έρπητα 2 έως 3 εβδομάδες πριν από την έναρξη θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν ενδείξεις χυμικής και

διαμεσολαβούμενης από κύτταρα απόκρισης στον ιό του έρπητα ζωστήρα (VZV) στις 6 εβδομάδες, τόσο στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη όσο και στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Αυτές οι αποκρίσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 50 ετών και άνω. Ένας ασθενής χωρίς προηγούμενο ιστορικό λοίμωξης από ανεμευλογιά και χωρίς αντισώματα κατά του ιού της ανεμευλογιάς κατά την έναρξη, παρουσίασε διασπορά του στελέχους του εμβολίου της ανεμευλογιάς, 16 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Η τοφασιτινίμη διακόπηκε και ο ασθενής ανάρρωσε μετά από θεραπεία με τυπικές δόσεις αντιικού φαρμακευτικού προϊόντος. Μετέπειτα, αυτός ο ασθενής παρουσίασε ισχυρή, παρότι καθυστερημένη, χυμική και κυτταρική απόκριση στο εμβόλιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινική ανταπόκριση

Το πρόγραμμα τοφασιτινίμης Φάσης 3 για τη ΝΙΑ αποτελούνταν από μια ολοκληρωμένη δοκιμή Φάσης 3 (Μελέτη JIA-I [A3921104]) και μία εξελισσόμενη μακροχρόνια δοκιμή επέκτασης (LTE) (A3921145). Σε αυτές τις μελέτες συμπεριλήφθηκαν οι ακόλουθες υποομάδες ασθενών με ΝΙΑ: ασθενείς με πολυαρθρίτιδα RF+ ή RF-, εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική ΝΙΑ που είχαν ενεργό αρθρίτιδα χωρίς ταυτόχρονα συστηματικά συμπτώματα (αναφέρονται ως σύνολο δεδομένων πΝΙΑ) και δύο ξεχωριστές υποομάδες ασθενών με νεανική ΨΑ και ενθεσίτιδα που σχετίζονταν με αρθρίτιδα (ΕΣΑ). Ωστόσο, ο πληθυσμός αποτελεσματικότητας πΝΙΑ συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με πολυαρθρίτιδα RF+ ή RF- ή εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα: μη σαφή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην υποομάδα ασθενών με συστηματική ΝΙΑ με ενεργό αρθρίτιδα και χωρίς ταυτόχρονα συστηματικά συμπτώματα. Οι ασθενείς με νεανική ψωριασική αρθρίτιδα (νΨΑ) συμπεριλήφθηκαν ως ξεχωριστή υποομάδα αποτελεσματικότητας. Οι ασθενείς με ΕΣΑ δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Όλοι οι κατάλληλοι ασθενείς στη μελέτη JIA-I έλαβαν ανοικτής επισήμανσης τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως επί 18 εβδομάδες (εισαγωγική φάση). Οι ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση τουλάχιστον JIA ACR30 στο τέλος της φάσης ανοικτής επισήμανσης τυχαιοποιήθηκαν (σε αναλογία 1:1) ώστε να λάβουν ενεργή τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή τοφασιτινίμη πόσιμο διάλυμα ή εικονικό φάρμακο, στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση διάρκειας 26 εβδομάδων. Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν ανταπόκριση JIA ACR30 κατά το τέλος της εισαγωγικής φάσης ανοικτής επισήμανσης ή παρουσίασαν μεμονωμένο επεισόδιο έξαρσης της νόσου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, διέκοψαν από τη μελέτη. Συνολικά 225 ασθενείς εντάχθηκαν στην εισαγωγική φάση ανοικτής επισήμανσης. Από αυτούς, 173 ασθενείς (76,9%) ήταν κατάλληλοι για τυχαιοποίηση στη διπλά τυφλή φάση ώστε να λάβουν ενεργή τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή τοφασιτινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως (n=88) ή εικονικό φάρμακο (n=85). Υπήρχαν 58 ασθενείς (65,9%) στην ομάδα της τοφασιτινίμης και 58 ασθενείς (68,2%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου που ελάμβαναν MTX κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης, η οποία επιτρέπονταν, αλλά δεν απαιτούνταν σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Υπήρχαν 133 ασθενείς με πΝΙΑ [πολυαρθρίτιδα με RF+ ή RF- και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα] και 15 ασθενείς με νεανική ΨΑ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη διπλά τυφλή φάση της μελέτης και συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας που παρουσιάζονται παρακάτω.

Σημεία και συμπτώματα

Ένα σημαντικό μικρότερο ποσοστό των ασθενών με πΝΙΑ στη Μελέτη JIA-I, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα, παρουσίασαν έξαρση κατά την Εβδομάδα 44, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με πΝΙΑ, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως ή τοφασιτινίμη πόσιμο διάλυμα πέτυχαν ανταποκρίσεις JIA

ACR30, 50 και 70, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο κατά την Εβδομάδα 44 (Πίνακας 8).

Η εκδήλωση έξαρσης της νόσου και τα αποτελέσματα JIA ACR30/50/70 ήταν ευνοϊκά για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε άτομα με RF+ πολυαρθρίτιδα, RF- πολυαρθρίτιδα, εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα και υποτύπους νΨΑ NIA και ήταν συμβατά με αυτά για τον γενικό πληθυσμό της μελέτης.

Η εκδήλωση έξαρσης της νόσου και τα αποτελέσματα JIA ACR30/50/70 ήταν ευνοϊκά για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με πNIA που έλαβαν τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως με ταυτόχρονη χρήση MTX κατά την Ημέρα 1 [n=101 (76%)] και σε αυτούς που λάμβαναν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμη [n=32 (24%)]. Επιπλέον, η εκδήλωση έξαρσης της νόσου και τα αποτελέσματα JIA ACR30/50/70 ήταν επίσης ευνοϊκά για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με πNIA που είχαν λάβει στο παρελθόν bDMARD [n=39 (29%)] και σε αυτούς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν bDMARD [n=94 (71%)].

Στη Μελέτη JIA-I, κατά την Εβδομάδα 2 της εισαγωγικής φάσης ανοικτής επισήμανσης, η ανταπόκριση JIA ACR30 σε ασθενείς με πNIA ήταν 45,03%.

Πίνακας 8: Πρωτογενή και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πNIA κατά την Εβδομάδα 44* στη Μελέτη JIA-I (όλες οι τιμές p<0,05)

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο (Ελεγχος σφάλματος τύπου I)	Ομάδα θεραπείας	Ποσοστό εμφάνισης	Διαφορά (%) από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Εκδήλωση έξαρσης της νόσου	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67)	28%	-24,7 (-40,8, -8,5)
	Εικονικό φάρμακο (N=66)	53%	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Ελεγχος σφάλματος τύπου I)	Ομάδα θεραπείας	Ποσοστό ανταπόκρισης	Διαφορά (%) από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
JIA ACR30	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67)	72%	24,7 (8,50, 40,8)
	Εικονικό φάρμακο (N=66)	47%	
JIA ACR50	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67)	67%	20,2 (3,72, 36,7)
	Εικονικό φάρμακο (N=66)	47%	
JIA ACR70	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67)	55%	17,4 (0,65, 34,0)
	Εικονικό φάρμακο (N=66)	38%	

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο (Ελεγχος σφάλματος τύπου Ι)	Ομάδα θεραπείας	Μέση τιμή LS (SEM)	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
Μεταβολή από την διπλά τυφλή αρχική αξιολόγηση του Δείκτη Αναπηρίας CHAQ	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως (N=67, n=46)	-0.11 (0.04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Εικονικό φάρμακο (N=66, n=31)	0.00 (0.04)	

ACR = Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, CHAQ = ερωτηματολόγιο υγείας παιδιών, CI = 95% διάστημα εμπιστοσύνης, JIA = νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, LS = ελάχιστα τετράγωνα, n = αριθμός ασθενών με παρατηρήσεις στην επίσκεψη, N=συνολικός αριθμός ασθενών, SEM = τυπικό σφάλμα μέσου όρου

* Η διπλά τυφλή φάση διάρκειας 26 εβδομάδων είναι από την Εβδομάδα 18 έως την Εβδομάδα 44 κατά και μετά την ημερομηνία τυχαιοποίησης.

Τα καταληκτικά σημεία με έλεγχο σφάλματος τύπου Ι ελέγχονται με αυτή τη σειρά: έξαρση της νόσου, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70, Δείκτης Αναπηρίας CHAQ.

Στη διπλά τυφλή φάση, κάθε στοιχείο της ανταπόκρισης JIA ACR κατέδειξε μεγαλύτερη βελτίωση κατά την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 44 σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση στην ανοικτή επισήμανση (Ημέρα 1) για τους ασθενείς με πNIA που έλαβαν θεραπεία με τοφασιτινίμη πόσιμο διάλυμα ως 5 mg δύο φορές ημερησίως ή σε ισοδύναμη, με βάση το σωματικό βάρος, δόση δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη Μελέτη JIA-I.

Σωματική λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Οι αλλαγές στη σωματική λειτουργικότητα στη Μελέτη JIA-I μετρήθηκαν με τον Δείκτη αναπηρίας CHAQ. Η μέση μεταβολή του δείκτη αναπηρίας CHAQ από την αρχική αξιολόγηση στη διπλά τυφλή φάση στους ασθενείς με πNIA ήταν σημαντικά χαμηλότερη με την τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή με την τοφασιτινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά την Εβδομάδα 44 (Πίνακας 8). Η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη διπλά τυφλή φάση των αποτελεσμάτων του δείκτη αναπηρίας CHAQ ήταν ευνοϊκή για την τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε άτομα με RF+ πολυαρθρίτιδα, RF- πολυαρθρίτιδα, εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα και υποτύπους νΨΑ NIA και ήταν συμβατά με αυτά για τον γενικό πληθυσμό της μελέτης.

Ελεγχόμενα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας στη PA

Η μελέτη ORAL Surveillance (A3921133) ήταν μια μεγάλη (N=4362), τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μετεγκριτική μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (ως παράγοντες ΚΑ κινδύνου ορίζονται οι εξής: νυν καπνιστής, διάγνωση υπέρτασης, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό πρόωρης στεφανιαίας νόσου, ιστορικό στεφανιαίας νόσου συμπεριλαμβανομένου ιστορικού επέμβασης επαναγγείωσης, επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων με μόσχευμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή, ασταθής στηθάγχη, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και παρουσία εξωαρθρικής νόσου που σχετίζεται με τη PA, π.χ. οζίδια, σύνδρομο Sjögren, αναιμία χρόνιας νόσου, πνευμονικές εκδηλώσεις). Η πλειονότητα (περισσότεροι από 90%) των ασθενών που λάμβαναν τοφασιτινίμη οι οποίοι ήταν νυν ή πρώην καπνιστές είχαν διάρκεια καπνίσματος μεγαλύτερη των 10 ετών και διάμεση τιμή ετών καπνίσματος 35,0 και 39,0, αντίστοιχα. Οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν σταθερή δόση μεθοτρεξάτης κατά την έναρξη της μελέτης. Υπήρχε δυνατότητα για προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ανοικτή λήψη τοφασιτινίμης 10 mg δύο φορές ημερησίως, τοφασιτινίμης 5 mg δύο φορές ημερησίως ή ενός αναστολέα του TNF (ο αναστολέας του TNF ήταν είτε ετανερσέπη 50 mg μία φορά την εβδομάδα είτε αδαλιμουμάμπη 40 mg κάθε δύο εβδομάδες) σε αναλογία

1:1:1. Τα συνοδά πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν οι αξιολογούμενες κακοήθειες εκτός του NMSC και τα αξιολογούμενα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (major adverse cardiovascular events, MACE). Η αθροιστική επίπτωση και η στατιστική αξιολόγηση των τελικών σημείων έγιναν με τυφλή διαδικασία. Η μελέτη ήταν μια μελέτη που η ισχύς της εξαρτάται από τα συμβάντα και επίσης απαιτούσε την παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 χρόνια. Η θεραπεία της μελέτης με 10 mg τοφασιτινίμης δύο φορές ημερησίως είχε διακοπεί και οι ασθενείς μετέβησαν σε 5 mg δύο φορές ημερησίως, λόγω δοσοεξαρτώμενων προειδοποιητικών ενδείξεων συμβάντων φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ). Για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν πριν και μετά τη μεταβολή της δόσης αναλύθηκαν στην αρχική τυχαιοποιημένη ομάδα θεραπείας τους.

Στη μελέτη δεν επιτεύχθηκε το κριτήριο μη κατωτερότητας για την κύρια σύγκριση των δύο δόσεων δόσεων τοφασιτινίμης συνδυαστικά με τον αναστολέα του TNF, καθώς το ανώτατο όριο του 95% CI για τον HR υπερέβη το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας 1,8 για αξιολογούμενα MACE και αξιολογούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του NMSC.

Τα αποτελέσματα για τα αξιολογούμενα MACE, τις αξιολογούμενες κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC και επιλεγμένα άλλα συμβάντα παρέχονται παρακάτω.

MACE (συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου) και φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη παρατηρήθηκε αύξηση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου συγκριτικά με τον αναστολέα του TNF. Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση των συμβάντων ΦΘΕ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 9: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για MACE, έμφραγμα του μυοκαρδίου και φλεβική θρομβοεμβολή

	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^α	Συνολικά η τοφασιτινίμη ^β	Αναστολέας του TNF (TNFi)
MACE^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
Θανατηφόρο ΕΜ^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	0,00 (0,00, άπειρ.)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Μη θανατηφόρο ΕΜ^γ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
ΦΘΕ^δ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	
ΠΕ^δ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)

	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^α	Συνολικά η τοφασιτινίμη ^β	Αναστολέας του TNF (TNFi)
HR (95% CI) έναντι TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
ΕΒΦΘ^δ				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	

^α Η ομάδα θεραπείας με τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^β Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

^γ Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 60 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^δ Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

Συντομογραφίες: MACE = μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα, EM = έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΦΘΕ = φλεβική θρομβοεμβολή, ΠΕ = πνευμονική εμβολή, ΕΒΦΘ = εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη, άπειρ. = άπειρο

Οι ακόλουθοι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση EM (θανατηφόρου και μη θανατηφόρου) προσδιορίστηκαν με τη χρήση πολυμεταβλητού μοντέλου Cox με επιλογή προς τα πίσω: ηλικία ≥ 65 ετών, άνδρες, ή νυν ή πρώην καπνιστές, ιστορικό διαβήτη και ιστορικό στεφανιαίας νόσου (το οποίο περιλαμβάνει έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσο, σταθερή στηθάγχη ή επεμβάσεις στεφανιαίων αγγείων) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κακοήθειες

Στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφασιτινίμη παρατηρήθηκε αύξηση των κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, ιδιαίτερα καρκίνος του πνεύμονα, λέμφωμα και αύξηση του NMSC συγκριτικά με τον αναστολέα του TNF.

Πίνακας 10: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για κακοήθειες^α

	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^β	Συνολικά η τοφασιτινίμη ^γ	Αναστολέας του TNF (TNFi)
Κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
Καρκίνος του πνεύμονα				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
Λέμφωμα				
IR (95% CI) ανά 100 PY	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) έναντι TNFi	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	
NMSC				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)

HR (95% CI) έναντι TNFi	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	
-------------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--

^a Για κακοήθειες εξαιρουμένου του NMSC, του καρκίνου του πνεύμονα και του λεμφώματος, βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή μετά από τη διακοπή της θεραπείας και μέχρι το τέλος της μελέτης. Για τον NMSC βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^β Η ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^γ Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

Συντομογραφίες: NMSC = μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη

Οι ακόλουθοι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση κακοηθειών εξαιρουμένου του NMSC, προσδιορίστηκαν με τη χρήση ενός πολυμεταβλητού μοντέλου Cox με επιλογή προς τα πίσω: ηλικία ≥ 65 ετών και νυν ή πρώην καπνιστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Θνησιμότητα

Παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τοφαστινίμη συγκριτικά με αναστολείς του TNF. Η θνησιμότητα οφειλόταν κυρίως σε καρδιαγγειακά συμβάντα, λοιμώξεις και κακοήθειες.

Πίνακας 11: Ποσοστό επίπτωσης και λόγος κινδύνου για θνησιμότητα^a

	Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως ^β	Συνολικά η τοφαστινίμη ^γ	Αναστολέας του TNF (TNFi)
Θνησιμότητα (από οποιαδήποτε αιτιολογία)				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
Θανατηφόρες λοιμώξεις				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,07, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	
Θανατηφόρα ΚΑ συμβάντα				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
HR (95% CI) έναντι TNFi	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
Θανατηφόρες κακοήθειες				
IR (95% CI) ανά 100 PY	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
HR (95% CI) έναντι TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, άπειρ.)	2,53 (0,30, 21,64)	

^a Βάσει συμβάντων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ή εντός 28 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας.

^β Η ομάδα θεραπείας με τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει δεδομένα από ασθενείς που μετέβησαν από τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως σε τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα τροποποίησης της μελέτης.

^γ Τοφαστινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως και τοφαστινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως συνδυαστικά.

Συντομογραφίες: TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων, IR = ποσοστό επίπτωσης, HR = λόγος κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, PY = ασθενο-έτη, ΚΑ = καρδιαγγειακά, άπειρ. = άπειρο

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της τοφαστινίμης χαρακτηρίζεται από ταχεία απορρόφηση (οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5 – 1 ώρας), ταχεία αποβολή (χρόνος ημίσειας ζωής ~3 ώρες) και δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης. Οι συγκεντρώσεις στη σταθερή

κατάσταση επιτυγχάνονται σε 24-48 ώρες, με αμελητέα συσσώρευση μετά από χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

Απορρόφηση και κατανομή

Η τοφασιτινίμη απορροφάται καλά, με βιοδιαθεσιμότητα από στόματος 74%. Η συγχορήγηση της τοφασιτινίμης με γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν προκάλεσε μεταβολές στην AUC, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 32%. Σε κλινικές μελέτες, η τοφασιτινίμη χορηγήθηκε ασχέτως γευμάτων.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής είναι 87 L. Περίπου 40% της κυκλοφορούσας τοφασιτινίμης είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Η τοφασιτινίμη δεσμεύεται κυρίως στην αλβουμίνη και δεν φαίνεται να δεσμεύεται στην α_1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η τοφασιτινίμη κατανέμεται ισότιμα μεταξύ των ερυθροκυττάρων και του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Οι μηχανισμοί κάθαρσης για την τοφασιτινίμη είναι περίπου κατά 70% ο ηπατικός μεταβολισμός και κατά 30% η νεφρική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου. Ο μεταβολισμός της τοφασιτινίμης διαμεσολαβείται κυρίως από το CYP3A4, με ελάσσονα συνεισφορά από το CYP2C19. Σε μια μελέτη ραδιοσήμανσης σε ανθρώπους, πάνω από το 65% της συνολικής κυκλοφορούσας ραδιενέργειας οφειλόταν στην αμετάβλητη δραστική ουσία, με το υπόλοιπο 35% να αποδίδεται σε 8 μεταβολίτες, σε καθέναν από τους οποίους οφειλόταν λιγότερο από το 8% της συνολικής ραδιενέργειας. Όλοι οι μεταβολίτες έχουν παρατηρηθεί σε ζωικά είδη και προβλέπεται να έχουν ισχύ χαμηλότερη κατά τουλάχιστον 10 φορές σε σχέση με την τοφασιτινίμη όσον αφορά την αναστολή των JAK1/3. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη στερεοτακτικής μετατροπής σε δείγματα ανθρώπων. Η φαρμακολογική δραστηριότητα της τοφασιτινίμης αποδίδεται στο μητρικό μόριο. *In vitro* η τοφασιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα για την MDR1, αλλά όχι για την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), για τους OATP1B1/1B3, ή για τους OCT1/2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπιας (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min), μέτριας (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 mL/min) και σοβαρής μορφής (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία είχαν 37%, 43% και 123% υψηλότερη AUC, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (end-stage renal disease, ESRD), η συνεισφορά της διύλισης στη συνολική κάθαρση της τοφασιτινίμης ήταν σχετικά μικρή. Μετά από μία μεμονωμένη δόση 10 mg, η μέση AUC σε ασθενείς με ESRD βάσει των συγκεντρώσεων που μετρώνται σε μέρα κατά την οποία δεν πραγματοποιήθηκε διύλιση ήταν περίπου 40% (90% διαστήματα εμπιστοσύνης: 1,5 – 95%) υψηλότερη συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε κλινικές μελέτες, η τοφασιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης κατά την έναρξη (εκτιμάται από την εξίσωση Cockcroft-Gault) χαμηλότερες από 40 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) και μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία είχαν 3% και 65% υψηλότερη AUC, αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε κλινικές μελέτες, η τοφασιτινίμη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία σοβαρής μορφής (Child Pugh C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4) ή σε ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο για ηπατίτιδα B ή C κατά τη φάση της διαλογής.

Αλληλεπιδράσεις

Η τοφασιτινίμη δεν είναι ένας αναστολέας ή επαγωγέας των CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4) και δεν είναι ένας αναστολέας των UGT (UGT1A1,

UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7). Η τοφασιτινίμη δεν είναι ένας αναστολέας των MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ή MRP σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, η οποία βασίστηκε σε αποτελέσματα από την τοφασιτινίμη 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δύο φορές ημερησίως και από την τοφασιτινίμη σε ισοδύναμο, με βάση το σωματικό βάρος, πόσιμο διάλυμα δύο φορές ημερησίως, κατέδειξε ότι η κάθαρση της τοφασιτινίμης και ο όγκος κατανομής μειώθηκαν με τη μείωση του σωματικού βάρους σε ασθενείς με ΝΙΑ. Τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν ότι δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση της τοφασιτινίμης (AUC), με βάση την ηλικία, τη φυλή, το φύλο, τον τύπο ασθενούς ή την αρχική βαρύτητα της νόσου. Η διακύμανση μεταξύ των εξεταζόμενων (συντελεστής διακύμανσης %) στο AUC εκτιμήθηκε ότι ήταν περίπου 24%.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ανοσοποιητικό και αιμοποιητικό σύστημα που αποδόθηκαν στις φαρμακολογικές ιδιότητες (αναστολή της JAK) της τοφασιτινίμης. Παρατηρήθηκαν δευτερογενείς επιδράσεις λόγω της ανοσοκαταστολής, όπως βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις και λέμφωμα, σε κλινικά σημαντικές δόσεις. Παρατηρήθηκε λέμφωμα σε 3 από τους 8 ενήλικους πιθήκους, σε επίπεδο τοφασιτινίμης 6 ή 3 φορές υψηλότερο από το επίπεδο κλινικής έκθεσης (μη δεσμευμένη AUC σε ανθρώπους σε δόση 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως) και σε 0 από τους 14 νεαρούς πιθήκους σε επίπεδο 5 ή 2,5 φορές υψηλότερο από το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Η έκθεση σε πιθήκους στο επίπεδο που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (no observed adverse effect level, NOAEL) για τα λεμφώματα ήταν περίπου ίση με 1 ή 0,5 φορά το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Στα άλλα ευρήματα, σε δόσεις που υπερβαίνουν τις εκθέσεις στον άνθρωπο, συμπεριλαμβάνονταν οι επιδράσεις στο ηπατικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

Η τοφασιτινίμη δεν είναι μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική με βάση τα αποτελέσματα μιας σειράς *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών για γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Η πιθανή καρκινογόνος δράση της τοφασιτινίμης αξιολογήθηκε με μελέτες καρκινογόνου δράσης σε διαγονιδιακά ποντίκια *rasH2* 6 μηνών και μελέτες καρκινογόνου δράσης σε αρουραίους 2 ετών. Η τοφασιτινίμη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντίκια, σε εκθέσεις έως και 38 ή 19 φορές υψηλότερες από το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκαν καλοήθεις όγκοι διάμεσων κυττάρων των όρχεων (Leydig) σε επίμνες: οι καλοήθεις όγκοι των κυττάρων Leydig σε αρουραίους δεν συσχετίστηκαν με κίνδυνο όγκων των κυττάρων Leydig σε ανθρώπους. Παρατηρήθηκαν ιβερνώματα (κακοήθεια του φαιού λιπώδους ιστού) σε θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις υψηλότερες ή ίσες με 83 ή 41 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκαν καλοήθη θυμώματα σε θηλυκούς αρουραίους σε επίπεδο 187 ή 94 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης των 5 mg ή 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Η τοφασιτινίμη καταδείχθηκε ότι είναι τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια, ενώ έχει επιδράσεις στη γονιμότητα θηλυκών αρουραίων (μειωμένο ποσοστό κύησης, μειώσεις στους αριθμούς των ωχρών σωματίων, στις θέσεις εμφύτευσης και στα βιώσιμα έμβρυα, καθώς και μια αύξηση στις πρώιμες παλίνδρομες κύσεις), τον τοκετό και την περι/μεταγεννητική ανάπτυξη. Η τοφασιτινίμη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και στη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων σε άρρενες. Η τοφασιτινίμη απεκκρίθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν, σε συγκεντρώσεις περίπου διπλάσιες από αυτές στον ορό, από 1 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Σε μελέτες που διενεργήθηκαν σε νεαρούς επίμνες και πιθήκους, δεν υπήρξαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των οστών που σχετίζονται με την τοφασιτινίμη σε άρρενα και θήλεα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται στις εγκεκριμένες δόσεις στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν καθόλου ευρήματα σχετιζόμενα με την τοφασιτινίμη σε μελέτες σε νεαρά ζώα που να υποδεικνύουν υψηλότερη ευαισθησία των παιδιατρικών πληθυσμών σε σχέση με τους ενήλικες. Στη

μελέτη γονιμότητας σε νεαρούς επίμνες, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία τοξικότητας στην ανάπτυξη, δεν υπήρχαν επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση και δεν υπήρχαν στοιχεία τοξικότητας στην αναπαραγωγή (ζευγάρωμα και γονιμότητα) μετά τη σεξουαλική ωρίμανση. Στη μελέτη σε νεαρούς επίμνες διάρκειας 1 μηνός και στη μελέτη σε νεαρούς πιθήκους διάρκειας 39 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν επιδράσεις που σχετίζονταν με την τοφασιτινίμη σε ανοσολογικές και αιματολογικές παραμέτρους που ήταν συμβατές με αναστολή της JAK1/3 και JAK2. Οι επιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες και συμβατές με αυτές που παρατηρήθηκαν επίσης σε ενήλικα ζώα σε παρόμοιες εκθέσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βελτιωτικό γεύσης γκρέιπ-φρουτ [περιέχει προπυλενογλυκόλη (E1520), γλυκερίνη (E422) και φυσικά βελτιωτικά γεύσης]
Υδροχλωρικό οξύ
Γαλακτικό οξύ (E270)
Κεκαθαρισμένο νερό
Βενζοϊκό νάτριο (E211)
Σουκραλόζη (E955)
Ξυλιτόλη (E967)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Διάρκεια ζωής μετά το αρχικό άνοιγμα

Θα πρέπει να απορρίπτεται όταν παρέλθουν 60 ημέρες μετά το αρχικό άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη και συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες λευκού χρώματος από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) των 250 mL που περιέχουν 240 mL πόσιμου διαλύματος με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με επικάλυψη από πολυπροπυλένιο σφραγισμένο με σφράγιση από φύλλο αλουμινίου με επαγωγή θερμότητας και μια σύριγγα χορήγησης δόσης από του στόματος των 5 ml με διαβαθμίσεις 3,2 mL, 4 mL και 5 mL.

Το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη περιλαμβάνει επίσης έναν συμπιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης (PIBA) από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE).

Μέγεθος συσκευασίας: κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν συμπιεζόμενο προσαρμογέα φιάλης και μία σύριγγα χορήγησης δόσης από του στόματος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1178/015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαρτίου 2017
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 04 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.