

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

TOFRA 5 mg comprimés
pelliculés TOFRA dix mg
pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

TOFRA 5 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient. contient tofacitinib citrate, équivalent grand 5 mg tofacitinib.

Excipient avec connu. connu effet

Chaque comprimé pelliculé contient

59,44 mg de lactose.TOFRA Comprimés

pelliculés à 10 mg

Chaque pelliculé tablette contient. contient tofacitinib citrate, équivalent grand dix mg tofacitinib.

Excipient avec connu. connu effet

Chaque comprimé pelliculé contient

118,88 mg de lactose.Pour le complet

liste.liste de excipients, voir voir

section.section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique indiquer

Rhumatoïde arthrite

Le tofacitinib en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement des affections modérées à polyarthrite rhumatoïde (PR) active sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate ou qui sont intolérants à un ou plus de médicaments modificateurs de la maladie antirhumatismaux (DMARD) (voir section.section 5.1).

Le tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou en cas de traitement par MTX. est insuffisant. insuffisant (voir sections 4.4 et 4.5).

Psoriasique arthrite

Le tofacitinib en association avec le MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif. Imprimer adulte patients. patients OMS avoir eu une réponse inadéquate. réponse ou OMS avoir été intolérant à un médicament modificateur de la maladie antirhumatismaux (DMARD) (voir section.section 5.1).

Ankylosante spondylarthrite

Le tofacitinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active qui ont répondu de manière insatisfaisante à une thérapie conventionnelle.

Ulcératif colite

Le tofacitinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'ulcères actifs modérés à sévères.colite (CU) qui a eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à l'un ou l'autre conventionnel thérapie ou un biologique agent.agent (voir section.section 5.1).

Juvénile idiopathique arthrite (JIA)

Le tofacitinib est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active. (polyarthrite facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue), et rhumatisme psoriasique juvénile (RP) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont répondu de manière inadéquategrand précédent. précédent thérapie avec DMARD.

Le tofacitinib peut être administré en association avec le méthotrexate (MTX) ou en monothérapie en cas deintolérance grand MTX ou où a continué traitement.traitement avec MTX est offensant. offensant.

3.2 Posologie et méthode. méthode de administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic ettraitement.traitement de conditions. pour lequel tofacitinib est indication.

Posologie

Rhumatoïde arthrite et psoriasique arthrite

Tofacitinib 5 mg

La dose recommandée est de 5 mg de comprimés pelliculés administrés deux fois par jour, ce qui ne doit pas être dépassé.

Non dose. dose ajustement est requis. obligatoire quand utilisé. utilisé imprimer combinaison avec MTX.

Pour plus d'informations sur le passage entre les comprimés pelliculés de tofacitinib et le tofacitinib à libération prolongée comprimés voir voir Tableau 1.

Tableau 1: Commutation entre le tofacitinib pelliculé comprimés et tofacitinib comprimés à libération prolongée

Switching between tofacitinib 5 mg film-coated tablets and tofacitinib 11 mg prolonged-release tablet ^a	Treatment with tofacitinib 5 mg film-coated tablets twice daily and tofacitinib 11 mg prolonged-release tablet once daily may be switched between each other on the day following the last dose of either tablet.
--	---

^a Voir section. section 5.2 pour comparaison de pharmacocinétique de version étendue et formulations pelliculées.

Ankylosante spondylarthrite

Le recommandé dose. dose de tofacitinib est 5 mg administré deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Ulcératif colite

Induction traitement. traitement

Le recommandé dose. dose est dix mg donné. donné oralement deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement pour induction pour 8 semaines. semaines. Pour les patients qui n'obtiennent pas de bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8, la dose d'induction de 10 mg deux fois par jour peut être prolongé pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total), suivi de 5 mg deux fois par jour pour la maintenance. Le traitement d'induction par le tofacitinib doit être interrompu chez tout patient ne présentant aucun preuve. preuve de thérapeutique. thérapeutique bénéfice. bénéfice par semaine 16.

Entretien traitement. traitement

Le recommandé dose. dose pour entretien traitement. traitement est tofacitinib 5 mg donné. donné oralement deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour en traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH qui avez connu une thromboembolie veineuse (TEV), des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et facteurs de risque de malignité, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié disponible (voir rubriques 4.4 et 4.4). 4.8).

Pour les patients atteints de CU qui ne présentent pas de risque accru de TEV, de MACE et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4), le tofacitinib 10 mg par voie orale deux fois par jour peut être envisagé si le patient présente une diminution réponse au tofacitinib 5 mg deux fois par jour et n'a pas répondu aux options de traitement alternatives pour colite ulcéreuse telle que le traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (inhibiteur du TNF). Tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien doit être utilisé pendant la durée la plus courte possible. Le plus bas efficace dose. dose nécessaire. nécessaire grand maintenir réponse. réponse devrait. devrait beige utilisé. utilisé.

Chez les patients ayant répondu au traitement par tofacitinib, la corticothérapie peut être réduite et/ou cesser imprimer légal avec standard de prendre soin.

Retraitement imprimer UC

Si le traitement est interrompu, la reprise du traitement par tofacitinib peut être envisagée. S'il y a eu une perte En cas de réponse, une réinduction avec 10 mg de tofacitinib deux fois par jour peut être envisagée. Le traitement période d'interruption imprimer clinique. clinique études étendu en haut grand d'abord année. année. Efficacité couture beige retrouvé par 8 semaines semaines de dix

Tofacitinib 5 mg

mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement thérapie (voir section.section 5.1).

Polyarticulaire AJI et juvénile. juvénile PSA (enfants entre.entre 2 et 18 années années de âge)

Tofacitinib couture beige utilisé.utilisé comme monothérapie ou imprimer combinaison avec MTX.

La dose recommandée chez les patients âgés de 2 ans et plus est basée sur le poids suivantcatégories:

Tableau 2 : Dose de tofacitinib pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire etjuvénile. juvénile PSA deux, deux années années de âge.âge et plus vieux. plus vieux

Corps poids.poids (kg)	Dose régime. régime
dix - < 20	3.2 mg (3.2 ml de oral solution) deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement
20 - < 40	4 mg (4 ml de oral solution) deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement
≥ 40	5 mg (5 ml de oral solution.solution ou 5 mg pelliculé comprimés) deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement

Les patients pesant ≥ 40 kg traités par tofacitinib 5 mL de solution buvable deux fois par jour peuvent passer au tofacitinib.Comprimés pelliculés à 5 mg deux fois par jour. Les patients de < 40 kg ne peuvent pas passer du tofacitinib oral solution.

Dose interruption et cesser imprimer adultes et pédiatrique patients. patients

Tofacitinib 5 mg

Le traitement par tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

Une interruption du traitement peut être nécessaire pour la prise en charge des anomalies biologiques liées à la dose, y compris la lymphopénie, la neutropénie et l'anémie. Comme décrit dans les tableaux 3, 4 et 5 ci-dessous, Des recommandations d'interruption temporaire du traitement ou d'arrêt définitif du traitement sont faites selon la gravité de laboratoire irrégularités (voir section 4.4).

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (ALC) inférieur à 750 cellules/mm³.

Tableau 3 : Faible absolu lymphocytes compter. compter

Faible absolu lymphocytes compter. compter (ANS) (voir section 4.4)	
Valeur de laboratoire (cellules/mm³)	Recommandation
ANS supérieure ou égale à 750	Dose devrait être maintenue.
ANS 500-750	Pour persistant (2 valeurs séquentielles dans cette plage sur les tests de routine) diminuer la dose, la dose devrait être réduite ou interrompue. Pour les patients recevant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour, la posologie doit être réduite à 5 mg deux fois quotidiennement. Pour les patients recevant 5 mg de tofacitinib deux

Tofacitinib 5 mg

	fois par jour, la posologie doit être interrompu. interrompu. Lorsque l'ANS est supérieure à 750, le traitement doit être repris dès que concernant approprié.
ANS moins.moins charbon 500	Si laboratoire valeur.valeur confirmé par répéter. répéter test. test dans 7 jours, dosage devrait. devrait beige cesser.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients adultes présentant un nombre absolu de neutrophiles (ANC) inférieur à supérieure à 1 000 cellules/mm³. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients pédiatriques présentant un neutrophile compter. compter (FACILITER) moins.moins charbon 1 200 cellules/mm³.

Tableau 4 : Faible absolu neutrophile compter. compter

Faible absolu neutrophile compter. compter (FACILITER) (voir section.section 4.4)	
Valeur de laboratoire (cellules/mm ³)	Recommanda tion
FACILITER plus grand. charbon 1 000	Dose devrait. devrait beige maintenir.
FACILITER 500-1 000	Pour persistant (2 valeurs séquentielles dans cette plage sur les tests de routine) talon imprimer ce gamme, dosage devrait. devrait beige réduit.réduit ou interrompu. interrompu. Pour les patients recevant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour, la posologie doit être réduit.réduit grand tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Tofacitinib 5 mg

	Pour les patients recevant 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, la posologie doit être interrompu. Lorsque l'ANC est supérieur à 1 000, le traitement doit être repris dès que possible. concernant approprié.
FACILITER moins.moins charbon 500	Si laboratoire valeur.valeur confirmé par répéter. répéter test. test dans 7 jours, dosage devrait. devrait beige cesser.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients adultes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL. C'est recommandé pas grand lancer dosage imprimer pédiatrique patients. patients avec hémoglobine moins.moins charbon dix g/dL.

Tableau 5 : Faible taux d'hémoglobine valeur.valeur

Faible hémoglobine valeur.valeur (voir section.section 4.4)	
Valeur de laboratoire(g/dL)	Recommandation
Moins charbon ou égal grand Diminution de 2 g/dL et plus charbon ou égal grand 9.0 g/dL	Dose devrait. devrait beige maintenir.
Supérieur à 2 g/dL diminuer ou moins.moins charbon 8.0 g/dL (confirmé par répétitionessai)	Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs d'hémoglobine soient atteintes. normalisé.

Interactions

La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant de puissants inhibiteurs de cytochrome P450 (CYP) 3A4 (par exemple, kétoconazole) et chez les patients recevant 1 ou plus de façon concomitante médicaments qui entraînent à la fois une inhibition modérée du CYP3A4 et une inhibition puissante du CYP2C19 (par exemple, fluconazole) (voir article 4.5) comme suit :

- La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant 5 mg deux fois.quotidiennement. quotidiennement (adulte et pédiatrique les patients).
- La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois.quotidiennement. quotidiennement (adulte les patients).

Uniquement chez les patients pédiatriques : les données disponibles suggèrent

Tofacitinib 5 mg

qu'une amélioration clinique est observée dans les 18 ans. semaines après le début du traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être soigneusement envisagée un patiente. patiente exposant Non clinique.clinique amélioration amélioration dans ce laps de temps.

Dose cesser imprimer COMME

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique de la SA est observée dans les 16 semaines suivant le début du traitement. traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez un patient présentant Non clinique.clinique amélioration au sein ce laps de temps.

Spécial populations*Âgé*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Il existe des données limitées chez les patientsvieilli 75 années années et plus vieux. Voir section.section 4.4 pour Utiliser imprimer patients. patients 65 années années de l'âge et plus vieux.

Hépatique déficience

Tableau 6 : Posologie ajustement pour hépatique déficience

Hépatique déficience catégorie catégorie	Classification	Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique pour différents force comprimés
Bénin	Enfant Pugh UN	Non dose.dose ajustement requis.
Modéré	Enfant Pugh B	La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour lorsque indique la dose en présence d'une insuffisance hépatique normale fonction est 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Dose devrait. devrait être réduit.réduit grand 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement quand le indique la dose en présence d'une insuffisance hépatique normale fonction est dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement (voir section.section 5.2).
Grave	Enfant Pugh C	Le tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une maladie grave.hépatique déficience (voir section.section 4.3).

*Rénal déficience***Tableau 7 : Posologie ajustement pour rénal. rénal déficience**

Rénal déficience catégorie catégorie	Créatinine dégagement. dégagement	Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale pour différents force comprimés
Bénin	50-80 mL/min	Non dose.dose ajustement requis.
Modéré	30-49 mL/min	Non dose.dose ajustement requis.
Grave (y compris patients subir hémodialyse)	< 30 mL/min	La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour lorsque indique la dose en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour lorsque indique la dose en présence d'une fonction rénale normale est de 10 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous un réduit.réduit dose.dose même après hémodialyse (voir section.section 5.2).

Pédiatrique population.population

L'innocuité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants de moins de 2 ans

Tofacitinib 5 mg

atteints d'AJI polyarticulaire etjuvénile. juvénile PSA a pas a été établi. Non données. données sont disponible disponible.

L'innocuité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants de moins de 18 ans avec d'autres indications (par ex.ulcéreux colite) a pas a été établi. Non données. données sont disponible disponible.

Méthode de administration

Oral utiliser.

Tofacitinib est donné.donné oralement avec ou sans nourriture.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés de tofacitinib peuvent être écrasés et pris avec l'eau l'eau.

3.3 Contre-indications

- Hypersensibilité grand le actif substance. substance ou grand n'importe quel. n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.
- Tuberculose (TB) active, infections graves telles que le sepsis ou infections opportunistes (voir section.section 4.4).
- Grave hépatique déficience (voir section.section 4.2).
- Grossesse et lactation (voir section.section 4.6).

3.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser

Tofacitinib should only be used if no suitable treatment alternatives are available in patients: -65 years of age and older; -patients with history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors (such as current or past long-time smokers); -patients with malignancy risk factors (e.g. current malignancy or history of malignancy)
--

Utiliser imprimer patients. patients 65 années années de âge.âge et plus vieux. plus vieux

Tofacitinib 5 mg

Compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes et de toutes causes mortalité avec le tofacitinib chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé que chez ces patients si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible (voir plus de détails ci-dessous dans la rubrique 4.4 et section 5.1).

Combinaison avec autre thérapies

Le tofacitinib n'a pas été étudié et son utilisation doit être évitée en association avec des produits biologiques tels que Antagonistes du TNF, antagonistes de l'interleukine (IL)-1R, antagonistes de l'IL-6R, anti-CD20 monoclonaux anticorps, antagonistes de l'IL-17, antagonistes de l'IL-12/IL-23, anti-intégrines, co-stimulation sélective modulateurs et immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine et tacrolimus parce que de la possibilité d'augmenter l'immunosuppression et le risque d'infection.

L'incidence d'événements indésirables a été plus élevée avec l'association tofacitinib/MTX qu'avec l'association tofacitinib/MTX comme monothérapie. Imprimer SORTIR clinique études.

L'utilisation du tofacitinib en association avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 n'a pas été étudiée. Imprimer tofacitinib clinique études.

Vénus thromboembolie (TEV)

Les événements de TEV graves comprennent l'embolie pulmonaire (EP), dont certaines ont été mortelles, et les embolies veineuses profondes (thrombose (TVP), avoir été observé. Imprimer patients. patients prise tofacitinib. Imprimer un randomisé

étude d'innocuité post-autorisation menée auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un risque accru de TEV dépendant de la dose était observé. observé avec tofacitinib par rapport grand TNF inhibiteurs. (voir sections 4.8 et 5.1).

Dans une analyse exploratoire post hoc menée dans le cadre de cette étude, chez des patients présentant des facteurs de risque connus de TEV, Les cas de TEV ultérieurs ont été observés plus fréquemment chez les patients traités par tofacitinib que chez les patients traités par tofacitinib. Pendant 12 mois de traitement, les taux de D-dimères étaient $\geq 2 \times$ LSN par rapport à ceux dont le taux de D-dimères était $< 2 \times$ LSN ; c'était pas évident chez les patients traités par inhibiteur du TNF. L'interprétation est limitée par le faible nombre de TEV événements et disponibilité limitée des tests D-dimères (évalués uniquement au départ, au mois 12 et à la fin de l'étude). Chez les patients qui n'avaient pas eu de TEV au cours de l'étude, les taux moyens de D-dimères étaient significativement réduit au mois 12 par rapport à la valeur initiale dans tous les bras de traitement. Cependant, les D-dimères des taux $\geq 2 \times$ LSN au mois 12 ont été observés chez environ 30 % des patients sans TEV événements, indiquant limité spécificité de D-Dimère test. test imprimer ce étudier.étudier.

Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour en traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH qui avez des facteurs de risque connus de TEV, de MACE et de malignité, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié disponible disponible (voir section.section 4.2).

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou de malignité (voir également rubrique 4.4 « Effets indésirables majeurs »). événements cardiovasculaires (MACE) » et « Malignité »), le tofacitinib ne doit être utilisé que si aucun traitement.traitement alternatives sont

disponible disponible.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de TEV autres que les facteurs de risque de MACE ou de malignité, le tofacitinib doit être administré. utilisé. utilisé avec prudence. TEV risque facteurs facteurs autre charbon MASSE ou malignité risque facteurs facteurs inclure. inclure précédent. Précédent TEV, patients subissant une intervention chirurgicale majeure, une immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou traitement hormonal substitutif, trouble héréditaire de la coagulation. Les patients doivent être réévalués parfois pendant tofacitinib traitement. traitement grand évaluer pour changements. changements imprimer TEV risque.

Pour patients. patients avec SORTIR avec connu. connu risque facteurs facteurs pour VTE, considérer test. test D-dimères les niveaux après environ 12 mois de traitement. Si le résultat du test des D-dimères est $\geq 2 \times \text{LSN}$, confirmer que les résultats cliniques avantages emporter sur des risques avant grand un décision sur traitement. traitement continuation avec tofacitinib.

Évaluer rapidement les patients présentant des signes et symptômes de TEV et interrompre le tofacitinib chez les patients avec soupçonné VTE, indépendamment de de dose. dose ou indiquer.

Rétinien veineux thrombose

Une thrombose veineuse rétinienne (TVR) a été rapportée chez des patients traités par tofacitinib (voir rubrique 4.8). Il convient de conseiller aux patients de consulter rapidement un médecin en cas de symptômes suggestif de RVT.

Sérieux infections.infections

Infections graves et parfois mortelles dues à des causes bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, virales ou autres. des agents pathogènes opportunistes ont été rapportés chez des patients recevant du tofacitinib (voir rubrique 4.8). Le risqueLe nombre d'infections opportunistes est plus élevé dans les régions géographiques asiatiques (voir section 4.8). Rhumatoïde arthrite patients. patients prise corticostéroïdes couture beige prédisposé grand infection.

Le tofacitinib ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections actives, y compris des infections localisées. Le des risques et avantages de traitement. traitement devrait. devrait beige considéré avant grand initialisation tofacitinib imprimer les patients:

- avec récurrent infections,
- avec un histoire.histoire de un sérieux.sérieux ou un opportuniste infection,
- OMS avoir résidait ou voyagé imprimer domaines de endémique les mycoses,
- OMS avoir sous-jacent. sous-jacent conditions. que couture prédisposer eux grand infection.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection au cours du traitement.et après un traitement par tofacitinib. Le traitement doit être interrompu si un patient développe une maladie grave infection, une infection opportuniste ou une septicémie. Un patient qui développe une nouvelle infection au cours le traitement par tofacitinib doit faire l'objet d'un test diagnostique rapide et complet approprié pour unpatient immunodéprimé, un traitement antimicrobien approprié doit être instauré et le patient devrait. devrait beige de près. de près surveillé.

Comme l'incidence des infections est plus élevée chez les personnes âgées et dans les populations diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement des personnes âgées et des patients diabétiques (voir

rubrique 4.8). Imprimer chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.sont disponible disponible (voir section.section 5.1).

Le risque d'infection peut être plus élevé avec l'augmentation du degré de lymphopénie et il convient d'envisager donnée au nombre de lymphocytes lors de l'évaluation du risque d'infection d'un patient individuel. Arrêt et surveillance surveillance critères.critères pour lymphopénie sont discuté. discuté imprimer section.section 4.2.

Tuberculose

Le des risques et avantages de traitement.traitement devrait. devrait beige considéré avant grand initialisation tofacitinib imprimer les patients:

- OMS avoir a été exposé. exposé grand la tuberculose,
- OMS avoir résidait ou voyagé imprimer domaines de endémique La tuberculose.

Les patients doivent être évalués et testés pour une infection latente ou active avant et selon les modalités applicables.directives. pendant administration de tofacitinib.

Les patients atteints de tuberculose latente dont le test est positif doivent être traités avec un traitement antimycobactérien standard.avant administration tofacitinib.

Un traitement antituberculeux devrait également être possible considéré avant l'administration de tofacitinib chez les patients dont le test de dépistage de la tuberculose est négatif mais qui a des antécédents de tuberculose latente ou active et qui sont adéquats le déroulement du traitement ne peut pas être confirmé ; ou ceux dont le test est négatif mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose infection. La consultation d'un professionnel de la santé ayant une expertise dans le traitement de la tuberculose est recommandé pour

Tofacitinib 5 mg

aider à décider si l'instauration d'un traitement antituberculeux est approprié pour un patient individuel. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter l'apparition de signes et de symptômes de la tuberculose, y compris patients. patients OMS testé. testé négatif pour latent tuberculose infection avant grand initialisation thérapie.

Viral réactivation

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par exemple zona) ont été observés chez patients. patients recevoir tofacitinib (voir section.section 4.8).

Imprimer patients. patients traité avec le tofacitinib, le incidence de herpès zona apparaît grand beige augmenté. augmenté imprimer:

- Japonais ou coréen patients.
- Les patients avec un ANS moins.moins charbon 1 000 cellules/mm³ (voir section.section 4.2).
- Patients atteints de PR de longue date et ayant déjà reçu au moins deux agents biologiques maladie modification antirhumatismal drogues. drogues (DMARD).
- Les patients traité avec dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

L'impact du tofacitinib sur la réactivation de l'hépatite virale chronique est inconnu. Patients dépistés positifs pour l'hépatite B ou C ont été exclus des études cliniques. Le dépistage de l'hépatite virale doit être effectué. effectué imprimer légal avec clinique.clinique directives. avant départ thérapie avec tofacitinib.

Majeur négatif cardiovasculaire événements. événements (y compris myocardique infarctus)

Majeur négatif cardiovasculaire événements. événements (MASSE) avoir a été observé.

observé imprimer patients. patients prise tofacitinib.

Dans une étude randomisée post-autorisation portant sur l'innocuité menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus. avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue d'infarctus du myocarde était observé. observé avec tofacitinib par rapport grand TNF inhibiteurs. (voir sections 4.8 et 5.1). Imprimer patients. patients 65 ans et plus âgés, les patients actuels ou passé longue durée les fumeurs, et les patients avec antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le tofacitinib doit seulement.seulement beige utilisé.utilisé si Non convenable. convenable traitement.traitement alternatives sont disponible disponible (voir section.section 5.1).

Tumeurs malignes et lymphoprolifératif désordre. désordre

Tofacitinib couture affecter hôte défenses contre tumeurs malignes.

Dans une étude randomisée post-autorisation portant sur l'innocuité menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus.avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue de tumeurs malignes, en particulier le NMSC, le cancer du poumon et le lymphome, a été observé avec le tofacitinib par rapport au TNF. inhibiteurs. (voir sections 4.8 et 5.1).

Des cancers du poumon et des lymphomes NMSC chez des patients traités par tofacitinib ont également été observés dans autre clinique.clinique études et imprimer le poste commercialisation paramètre.

D'autres tumeurs malignes chez les patients traités par tofacitinib ont été observées dans les études cliniques et contexte post-commercialisation, y

Tofacitinib 5 mg

compris, mais sans s'y limiter, le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et pancréatique cancer.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients qui sont des fumeurs actuels ou anciens fumeurs de longue date et les patients avec d'autres facteurs de risque de malignité (par exemple, tumeur maligne actuelle ou antécédents de malignité autre qu'un avec succès traité non-mélanome peau.peau cancer) tofacitinib devrait. devrait seulement.seulement beige utilisé.utilisé si Non convenable. convenable Des alternatives thérapeutiques sont disponibles (voir rubrique 5.1). Un examen cutané périodique est recommandé pour tous les patients, particulièrement ceux OMS sont à augmenté. augmenté risque pour peau.peau cancer.cancer (voir Tableau 8 imprimer section.section 4.8).

Interstitiel poumon maladie

La prudence est également recommandée chez les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire chronique, car ils peuvent être plus sujets aux infections. Des cas de maladie pulmonaire interstitielle (dont certains ont eu une issue fatale) ont été rapportés chez les patients traités par tofacitinib dans les études cliniques sur la PR et après la commercialisation Bien que le rôle de l'inhibition de la Janus kinase (JAK) dans ces événements soit inconnu. Les patients asiatiques atteints de PR sont connu pour présenter un risque plus élevé de maladie pulmonaire interstitielle, il convient donc de faire preuve de prudence lors du traitement de ces maladies.patients.

Gastro-intestinal perforations

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés dans des études cliniques, bien que le rôle de JAK inhibition imprimer ces événements. événements est pas connu. Tofacitinib devrait. devrait beige utilisé.utilisé avec

prudence imprimer patients. patients OMS couture présenter un risque accru de perforation gastro-intestinale (p. ex., les patients ayant des antécédents de diverticulite, patients prenant simultanément des corticostéroïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les patients présentant de nouveaux signes et symptômes abdominaux doivent être évalués rapidement pour déceler un identification de gastro-intestinal performance.

Fractures

Fractures avoir a été observé. observé imprimer patients. patients traité avec tofacitinib.

Le tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de fractures, tels que patients âgés, patients de sexe féminin et patients utilisant des corticostéroïdes, quelle que soit l'indication et posologie.

Foie enzymes

Le traitement par tofacitinib a été associé à une incidence accrue d'élévation des enzymes hépatiques chez certains patients (voir rubrique 4.8, tests des enzymes hépatiques). Il convient d'être prudent lorsqu'on considère initiation du traitement par tofacitinib chez les patients présentant un taux élevé d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST), en particulier lorsqu'elle est initiée en association avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques des médicaments tels que le MTX. Après l'initiation, surveillance de routine des tests hépatiques et des invites il est recommandé d'étudier les causes de toute élévation observée des enzymes hépatiques afin d'identifier Cas potentiels de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. Si une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est

Tofacitinib 5 mg

suspectée, le traitement de tofacitinib devrait être interrompu.
interrompu jusqu'à ce diagnostic a été exclu.

Hypersensibilité

Depuis la commercialisation, des cas d'hypersensibilité associés à l'administration de tofacitinib ont été rapportés. Les réactions allergiques comprenaient un œdème de Quincke et de l'urticaire ; des réactions graves sont survenues. Si n'importe quel, n'importe quel sérieux, réaction sévère ou anaphylactique réaction se produit, tofacitinib devrait être interrompu immédiatement.

Laboratoire paramètresLymphocytes

Le traitement par tofacitinib a été associé à une incidence accrue de lymphopénie par rapport au placebo. Un nombre de lymphocytes inférieur à 750 cellules/mm³ était associé à une incidence accrue de infections graves. Il n'est pas recommandé d'initier ou de poursuivre un traitement par tofacitinib chez les patients présentant un nombre de lymphocytes inférieur à 750 cellules/mm³. Les lymphocytes devraient être surveillés à la base, et ensuite tous les 3 mois. Pour les modifications recommandées basées sur le nombre de lymphocytes, voir la section 4.2.

Neutrophiles

Traitement avec tofacitinib était associé à une incidence accrue de neutropénie (moins que 2 000 cellules/mm³) par rapport au placebo. Il n'est pas recommandé d'initier un traitement par tofacitinib chez l'adulte, les patients avec un ANC inférieur à 1 000 cellules/mm³ et chez les patients pédiatriques avec un ANC inférieur à 1 200 cellules/mm³. Les soins prénatals doivent être surveillés au départ et après 4 à 8 semaines de

Tofacitinib 5 mg

traitement et toutes les 3 mois après. Pour recommandé modifications basé.basé sur FACILITER, voir voir section.section 4.2.

Hémoglobine

Le traitement par tofacitinib a été associé à une dépression des taux d'hémoglobine. Ce n'est pas recommandé grand lancer tofacitinib traitement.traitement imprimer adulte patients. patients avec un hémoglobine valeur.valeur moins.moins charbon

9 g/dL et chez les patients pédiatriques ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. L'hémoglobine doit êtresurveillé au départ et après 4 à 8 semaines de traitement et tous les 3 mois par la suite. Pour recommandé modifications basé.basé sur hémoglobine niveau, voir section.section 4.2.

Lipides surveillance surveillance

Le traitement par tofacitinib a été associé à une augmentation des paramètres lipidiques tels que le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL).

Maximumles effets ont généralement été observés dans les 6 semaines. Une évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée après 8 semaines après le début du traitement par tofacitinib. Les patients doivent être pris en charge selon directives cliniques pour la prise en charge de l'hyperlipidémie. Augmentation du cholestérol total et du cholestérol LDL associé. associé avec tofacitinib couture beige diminué grand prétraitement les niveaux avec statines thérapie.

Hypoglycémie imprimer patients. patients traité pour diabète. diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés après l'instauration du tofacitinib chez des patients recevant médicaments pour le diabète. Un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être nécessaire en cas de que hypoglycémie se produit.

Vaccinations

Avant d'instaurer le tofacitinib, il est recommandé à tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJIp et d'AJPs, être mis à jour avec toutes les vaccinations conformément aux directives de vaccination en vigueur. C'est Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en même temps que le tofacitinib. La décision d'utiliser le direct les vaccins avant le traitement par tofacitinib doivent tenir compte de l'immunosuppression préexistante chez un donné.donné patiente. patiente.

La vaccination prophylactique contre le zona doit être envisagée conformément aux directives de vaccination. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de PR de longue durée et qui ont déjà reçu au moins deux DMARD biologiques. Si un vaccin vivant contre le zona est administré ; ça devrait seulement être administré aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs à la varicellevirus du zona (VZV). Si le histoire.histoire de la variole est considéré douteux ou non fiable il est recommandé grand kiểm TRA pour anticorps. anticorps contre VZV.

La vaccination avec des vaccins vivants doit avoir lieu au moins 2 semaines, mais de préférence 4 semaines avant le début.du tofacitinib ou conformément aux directives de vaccination en vigueur concernant les immunomodulateurs des médicaments. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire de l'infection par les vaccins vivantsgrand patients. patients recevoir tofacitinib.

Excipients contenu. contenu

Ce médicament contient du lactose. Patients présentant des problèmes héréditaires rares liés au galactose l'intolérance, le déficit total en lactase ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament produit.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction

Potentiel pour autre médicinal. médicinal des produits grand influence le pharmacocinétique (PK) de tofacitinib

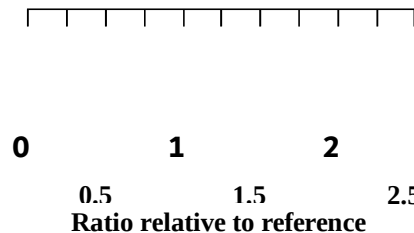
Le tofacitinib étant métabolisé par le CYP3A4, les interactions avec des médicaments qui inhibent ou induisent Le CYP3A4 est probable. L'exposition au tofacitinib est augmentée en cas de co-administration avec de puissants inhibiteurs de CYP3A4 (par exemple, kétoconazole) ou lors de l'administration d'un ou plusieurs médicaments entraîne à la fois une inhibition modérée du CYP3A4 et une puissante inhibition du CYP2C19 (par exemple, fluconazole) (voir paragraphe 4.2) .

L'exposition au tofacitinib est diminuée en cas de co-administration avec de puissants inducteurs du CYP (par exemple, la rifampicine). Inhibiteurs de CYP2C19 seul ou P-glycoprotéine sont peu probable. peu probable grand significatif modifier. modifier le PK de tofacitinib.

Coadministration avec le kétoconazole (fort inhibiteur du CYP3A4), le fluconazole (modéré CYP3A4 et puissant inhibiteur du CYP2C19), tacrolimus

Tofacitinib 5 mg

(léger inhibiteur du CYP3A4) et ciclosporine (modéré inhibiteur) a augmenté l'ASC du tofacitinib, tandis que la rifampicine (puissant inducteur du CYP) a diminué le tofacitinib. AUC. L'administration concomitante de tofacitinib avec de puissants inducteurs du CYP (par exemple, la rifampicine) peut entraîner une perte ou une réponse clinique réduite (voir Figure 1). Coadministration de puissants inducteurs du CYP3A4 avec le tofacitinib n'est pas recommandé. La co-administration avec le kétoconazole et le fluconazole a augmenté la C_{max} du tofacitinib, tandis que le tacrolimus, la ciclosporine et la rifampicine ont diminué la C_{max} du tofacitinib. Concomitant l'administration de 15 à 25 mg de MTX une fois par semaine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du tofacitinib chez les patients atteints de PR (voir Figure 1).



un La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour. La dose de tofacitinib doit être réduite. réduit grand 5 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement imprimer les patients recevoir 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement (voir section.section 4.2).

Potentiel pour tofacitinib grand influence le PK de autre médicinal. médicinal des produits

L'administration concomitante de tofacitinib n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux, du lévonorgestrel et éthinyl l'estradiol, imprimer en bonne santé femelle. femelle bénévoles.

Chez les patients atteints de PR, l'administration concomitante de tofacitinib et de MTX 15 à 25 mg une fois par semaine a diminué l'ASC et $C_{\max}$ du MTX de 10 % et 13 %, respectivement. L'ampleur de la diminution de l'exposition

Tofacitinib 5 mg

au MTX ne dépend pas mandat. mandat modifications grand le individualisé dosage de MTX.

Pédiatrique population.population

Interaction études avoir seulement.seulement a été effectué. effectué imprimer adultes.

3.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Grossesse

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'utilisation du tofacitinib chez la femme enceinte. Il a été démontré que le tofacitinib est tératogène chez le rat et le lapin et qu'il affecte la parturition et péri/postnatal développement. (voir section.section 5.3).

Par mesure de précaution, l'utilisation du tofacitinib pendant la grossesse est contre-indiquée (voir section.section 4.3).

Femmes de maternité potentiel/contraception imprimer les femelles

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement.avec tofacitinib et pour à moins 4 semaines semaines après le dernier. dernier dose.

Allaitement maternel

On ne sait pas si le tofacitinib est sécrété dans le lait maternel. Il ne peut y avoir de risque pour l'enfant allaitéexclu. Le tofacitinib a été sécrété dans le lait des rats allaitants (voir rubrique 5.3). Comme précaution mesure, le utiliser de tofacitinib pendant allaitement maternel est contre-indiqué (voir section.section 4.3).

La fertilité

Aucune étude formelle de l'effet potentiel sur la fertilité humaine n'a été menée. Tofacitinib altéré femelle. femelle la fertilité mais pas un homme la fertilité imprimer les rats (voir paragraphe 5.3).

3.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines

Tofacitinib a Non ou licenciable influence sur le capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil.profilRhumatoïde arthrite

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves (voir rubrique 4.4). À long termesécurité de l'ensemble de la population exposée, les infections graves les plus fréquemment signalées avec le tofacitinib étaient pneumonie (1,7 %), zona (0,6 %), infection des voies urinaires (0,4 %), cellulite (0,4 %), diverticulite (0,3 %) et appendicite (0,2 %). Parmi les infections opportunistes, la tuberculose et autres infections mycobactériennes infections, cryptocoques, histoplasmoses, candidose œsophagienne, zona multidermatomique, une infection à cytomégalovirus, des infections à virus BK et une listériose ont été rapportées avec le tofacitinib. Quelques les patients ont présenté une maladie disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui étaient pas signalé imprimer clinique.clinique études couture aussi se produire. se produire (par exemple, coccidioïdomycose).

Tofacitinib 5 mg

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois de l'étude placebo en double aveugle ou les études cliniques contrôlées par le MTX portaient sur les maux de tête (3,9 %), les infections des voies respiratoires supérieures (3,8 %), infection virale des voies respiratoires supérieures (3,3 %), diarrhée (2,9 %), nausées (2,7 %) et hypertension (2,2 %).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables au cours des 3 premiers mois des études en double aveugle, contrôlées par placebo ou par MTX était de 3,8 % chez les patients prenant du tofacitinib. Les infections les plus courantes entraînant l'arrêt du traitement au cours des 3 premiers mois dans des zones contrôlées cliniques des études ont été herpès zona (0,19%) et pneumonie (0,15%).

Psoriasique arthrite

Dans l'ensemble, le profil de sécurité observé chez les patients atteints de RP actif et traités par tofacitinib était cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients avec SORTIR traité avec tofacitinib.

Ankylosante spondylarthrite

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité observé chez les patients atteints de SA active traités par tofacitinib était cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients avec SORTIR traité avec tofacitinib.

Ulcératif colite

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour lors des études étaient mal de tête, rhinopharyngite, nausée et arthralgie.

Tofacitinib 5 mg

Dans les études d'induction et d'entretien, dans les groupes de traitement tofacitinib et placebo, le plus Les catégories courantes d'effets indésirables graves étaient les troubles gastro-intestinaux et les infections, et lesla plupart la plupart commun. commun sérieux.sérieux négatif réaction.réaction était détérioration de UC.

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité observé chez les patients atteints de CU traités par tofacitinib était conforme à celuisécurité profil.profil du tofacitinib imprimer le SORTIR indiquer.

Tabulé liste.liste de négatif réactions.réactions

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous proviennent d'études cliniques menées chez des patients atteints de PR, RP, SA, et UC et sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquences, définies à l'aide du suivant convention: très commun. commun ($\geq 1/10$), commun. commun ($\geq 1/100$ grand $< 1/10$), rare ($\geq 1/1\ 000$ grand $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de décroissant gravité.

Tableau 8 : Néfique réactions.réactions

Système organe classe.c lasse	Commun $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Rare $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Pas connu (c'est pas possible estimé. estimé depuis disponible disponible don nées)

Tofacitinib 5 mg

Infections et infestations	Pneumonie Grippe Zona Voies urinaires infection Sinusite Bronchite Rhinopharyngite Pharyngite	Tuberculose Diverticulite Pyélonéphrite Cellulite Herpès simplexe Gastro-entérite viral. viral Infection virale	État septique Urosepsie Diffusé tuberculose Bactériémie <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonie Pneumonie pneumocoque Pneumonie bactérien. bactérien Cytomégalovirus nouveau infection Arthrite bactérien. bactérien	Tuberculose de centrale nerveux. nerveux système. système Méningite cryptocoque Nécrosant fasciite Encéphalite Staphylocoque Al bactériémie <i>Mycobacterium avium</i> complexe. complexe infection Atypique mycobactéries infection	
Tumeurs bénin, malin et non spécifié (y compris kystes et polypes)		Poumon cancer.cancer Peau non mélanome cancers	Lymphome		
Du sang et lymphatique système. système troubles. troubles	Lymphopénie Anémie	Leucopénie Neutropénie			
Immunitaire système.					Hypersensibilité * Angio-œdème*

Tofacitinib 5 mg

système troubles.					Urticaire*
troubles.					
troubles					
Métabolisme et nutrition. ali mentation troubles.		Dyslipidémie Hyperlipidémie Déshydratation			
troubles.					
troubles					
Psychiatrique troubles.		Insomnie			
troubles.					
troubles					
Nerveux système.	Mal de tête	Paresthésie			
système.					
système troubles.					
troubles.					
troubles					
Troubles cardiaques		Myocardique infarctus			
Vasculaire troubles.	Hypertension	Vénus thromboembolie **			
troubles.					
troubles					
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles.	Toux	Dyspnée Sinus embouteillage.			
troubles					
Système organe classe.c lasse	Commun $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Rare $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Pas connu (c'est pas possible estimé. estimé depuis disponible disponible données)
Gastro-intestinal troubles.	Douleur abdominale				
troubles.	Vomissements				
troubles	Diarrhée				
	Nausée				
	Gastrite				
	Dyspepsie				

Tofacitinib 5 mg

Hépatobiliaire troubles. troubles		Stéatose hépatique Enzymes hépatiques augmenté. augmenté Transaminases augmenté. augmenté Gamma glutamyl-transférase augmenté. augmenté	La fonction hépatique kiểm TRA anormal. anormal		
La peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles	Éruption cutanée Acné	Érythème Prurit			
Appareil locomoteur et connexion tissu. tissu troubles. troubles	Arthralgie	Gonflement des articulations Tendinite	Musculo-squelettique et toute la douleur		
Troubles généraux et administratifs site conditions.	Œdème périphérique	Pyrexie Fatigue			
Enquêtes	Créatine sanguine phosphokinase augmenté. augmenté	Créatinine sanguine augmenté. augmenté Cholestérol sanguin augmenté. augmenté Faible densité lipoprotéine augmenté. augmenté Poids augmenté. augmenté			

Tofacitinib 5 mg

Blessure, empoisonnement et procédural complications		Spray ligamentaire Fatigue musculaire			
--	--	--	--	--	--

*Données de reporting spontané

**Veineux thromboembolie comprend PE, TVP, et Rétinien Vénus Thrombose

description de sélectionné. négatif réactions.réactions

Vénus thromboembolie

Rhumatoïde arthrite

Dans le cadre d'une vaste étude randomisée (N = 4 362) sur l'innocuité post-autorisation menée auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui étaient âgés de 50 ans et plus et présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV) supplémentaire, la TEV a été observé avec une incidence accrue et dépendante de la dose chez les patients traités par tofacitinib. par rapport aux anti-TNF (voir rubrique 5.1). La majorité de ces événements étaient graves et certains résultat imprimer la mort. la mort. Le incidence tarifs.tarifs (95 % CI) pour PE pour tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois tous les jours, tofacitinib

10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient de 0,17 (0,08-0,33), 0,50 (0,32-0,74) et 0,06 (0,01-0,17) patients présentant des événements pour 100 années-patients, respectivement. Par rapport aux anti-TNF, le risque le rapport (HR) pour l'EP était de 2,93 (0,79-10,83) et de 8,26 (2,49 ; 27,43) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour, respectivement (voir rubrique 5.1). Chez les patients traités par tofacitinib où l'EP était observé, le majorité (97%) avait TEV risque facteurs.

Ankylosante spondylarthrite

Dans les études cliniques contrôlées randomisées combinées de phase 2 et de phase 3, il n'y a eu aucune TEV.événements. événements imprimer 420

Tofacitinib 5 mg

patients. patients (233 années-patients de observation) recevoir tofacitinib en haut grand 48 semaines. semaines.

Ulcératif colite (CU)

Dans l'essai d'extension en cours sur la CU, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement et avec sous-jacent. sous-jacent TEV risque facteurs).

*Dans l'ensemble infections.infections**Rhumatoïde arthrite*

Dans les études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur une période de 0 à 3 mois dans le groupe de 5 mg deux fois par jour (total 616 patients) et 10 mg deux fois par jour (total 642 patients) les groupes tofacitinib en monothérapie ont été 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients), respectivement, contre 18,9 % (23 patients) dans l'étude groupe placebo (total 122 patients). Dans les études cliniques contrôlées de phase 3 avec des DMARD de fond, les taux d'infections sur 0 à 3 mois sous 5 mg deux fois par jour (total 973 patients) et 10 mg deux fois quotidiennement. quotidiennement (total 969 les patients) tofacitinib plus DMARD groupe. groupe étaient 21,3% (207 les patients) et 21,8 % (211 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARDgroupe. groupe (total 559 les patients).

Les infections les plus fréquemment signalées étaient les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite.(3,7% et 3,2%, respectivement).

Le taux d'incidence global des infections par le tofacitinib dans la population exposée à l'innocuité à long terme (total 4 867 patients) était de 46,1 patients avec événements pour 100 années-patients (43,8 et 47,2 avec patients

Tofacitinib 5 mg

événements pour 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients (1 750 au total) en monothérapie, les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des événements pour 100 années-patients pour 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients (3 117 au total) sous DMARD de fond, les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec événements. événements par 100 années-patients pour 5 mg et dix mg deux fois. deux fois tous les jours, respectivement.

Ankylosante spondylarthrite

Dans les études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, pendant la période contrôlée par placebo allant jusqu'à 16 semaines, la fréquence. fréquence de infections. infections imprimer le tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement groupe. groupe (185 les patients) était 27,6 % et la fréquence dans le groupe placebo (187 patients) était de 23,0 %. Dans la phase combinée 2 et Phase 3 clinique. clinique études, parmi le 316 patients. patients traité avec tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement pour en haut grand 48 semaines, la fréquence. fréquence de infections. infections était 35,1%.

Ulcératif colite

Dans les études d'induction randomisées de phase 2/3 d'une durée de 8 semaines, les proportions de patients infectés étaient 21,1 % (198 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour contre 15,2 % (43 patients) dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien randomisée de phase 3 de 52 semaines, la proportion de patients atteints les infections étaient de 35,9 % (71 patients) avec la dose de 5 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) avec la dose de 10 mg deux fois par jour. quotidiennement. quotidiennement tofacitinib groupes, par rapport grand 24,2% (48 les patients) imprimer le placebo groupe.

Tofacitinib 5 mg

Au cours de toute l'expérience thérapeutique avec le tofacitinib, l'infection la plus fréquemment signalée était rhinopharyngite, se produisant imprinter 18,2% de patients. patients (211 les patients).

Imprimer le entier traitement.traitement expérience.expérience avec le tofacitinib, le dans l'ensemble. dans l'ensemble incidence taux. taux de infections.infections était 60,3 événements. événements par 100 années-patients (impliquant 49,4% de patients; patients; total. total 572 les patients).

Sérieux infections.infections*Rhumatoïde arthrite*

Au cours des études cliniques contrôlées de 6 et 24 mois, le taux d'infections graves dans le groupe 5 mg Le groupe tofacitinib en monothérapie deux fois par jour comptait 1,7 patients présentant des événements pour 100 années-patients. Dans ledix mg deux fois. deux fois quotidiennement.

quotidiennement tofacitinib monothérapie groupe. groupe le taux. taux était 1.6 patients. patients avec événements. événements par 100 années-patients, le taux. taux était 0 événements. événements par 100 années-patients pour le placebo groupe, et le taux. taux était 1.9 patients. patients avec événements. événements par 100 années-patients pour le MTX groupe.

Dans les études d'une durée de 6, 12 ou 24 mois, les taux d'infections graves dans les doses de 5 mg deux fois par jour et dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement tofacitinib plus DMARD groupes.groupes étaient 3.6 et 3.4 patients. patients avec événements. événements par 100 années-patients, respectivement, contre 1,7 patients avec événements pour 100 années-patients dans la placebo plus DMARD groupe.

Imprimer le long terme sécurité tous exposition.exposition population, le dans l'ensemble. dans l'ensemble tarifs.tarifs de sérieux.sérieux infections.infections étaient 2.4 et

3,0 patients présentant des événements pour 100 années-patients pour les groupes de tofacitinib à 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Tofacitinib 5 mg

Les infections graves les plus courantes comprennent la pneumonie, le zona, les voies urinaires, infection, cellulite, gastro-entérite et diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été signalés (voir section 4.4).

Imprimer un grand. grand (N = 4 362) randomisé post-autorisation sécurité étudier.étudier imprimer patients. patients avec SORTIR OMS étaient 50 ans ou plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation dose-dépendante des effets graves. infections graves étaient observées. observées avec tofacitinib par rapport grand TNF inhibiteurs. (voir section 4.4).

Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient de 2,86 (2,41 à 3,37), 3,64 (3,11 à 4,23) et 2,44 (2,02 à 2,92) patients avec des événements pour 100 années-patients, respectivement. Par rapport aux anti-TNF, le risque relatif (HR) pour les infections graves était de 1,17 (0,92 ; 1,50) et de 1,48 (1,17 ; 1,87) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois tous les jours, respectivement.

Ankylosante spondylarthrite

Dans les études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, parmi les 316 patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant 48 semaines maximum, il y a eu une infection grave (méningite aseptique) donnant lieu à un taux. taux de 0,43 patients. patients avec événements. événements par 100 années-patients.

Ulcératif colite

Les taux d'incidence et les types d'infections graves dans les études cliniques sur la CU étaient généralement similaires à ceux des patients signalés imprimer SORTIR clinique. clinique études avec tofacitinib monothérapie traitement. traitement groupes.

Sérieux infections.infections imprimer le âgé

Sur les 4 271 patients inclus dans les études I à VI sur la PR (voir rubrique 5.1), un total de 608 patients atteints de PR étaient âgés de 65 ans et plus, dont 85 patients âgés de 75 ans et plus. La fréquence de la gravité l'infection chez les patients traités par tofacitinib âgés de 65 ans et plus était plus élevée que chez ceux de moins de 65 ans.âge.âge de 65 (4,8 par 100 années-patients contre 2.4 par 100 années-patients, respectivement).

Dans une vaste étude randomisée (N = 4 362) sur l'innocuité post-autorisation menée chez des patients atteints de PR qui étaient 50 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation des infections.infections était observé. observé imprimer patients. patients 65 années années de âge.âge et plus vieux. plus vieux pour tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement par rapport aux anti-TNF et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4). Les taux d'incidence (95 % CI) pour sérieux.sérieux infections.infections imprimer patients. patients ≥65 années années étaient 4.03 (3.02, 5.27), 5,85 (4,64, 7h30), et 3,73 (2,81, 4,85) patients présentant des événements pour 100 années-patients pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour, tofacitinib 10mg deux fois. deux fois tous les jours, et TNF des inhibiteurs, respectivement.

Comparé aux inhibiteurs du TNF, le risque relatif (HR) d'infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans l'âge était de 1,08 (0,74, 1,58) et de 1,55 (1,10, 2,19) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois. deux fois tous les jours, respectivement.

Sérieux infections.infections depuis non interventionnel poste approbation.approbation sécurité étudier.étudier

Données d'une étude de sécurité non interventionnelle post-approbation ayant

Tofacitinib 5 mg

évalué le tofacitinib chez des patients atteints de PR d'un registre (US Corrona) montre qu'un taux d'incidence numériquement plus élevé d'infections graves était observé pour le comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour que pour le comprimé pelliculé de 5 mg comprimés administrés deux fois par jour. Taux d'incidence bruts (IC à 95 %) (c'est-à-dire non ajustés en fonction de l'âge ou du sexe) de la disponibilité de chaque formulation 12 mois après le début du traitement était de 3,45 (1,93, 5,69) et 2,78 (1,74, 4,21) et à 36 mois étaient 4,71 (3,08, 6,91) et 2,79 (2,01, 3,77) patients avec événements pour 100 patients-années dans le comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour et 5 mg pelliculé comprimé deux fois par jour en groupes, respectivement. Le rapport de risque non ajusté était de 1,30 (IC à 95 % : 0,67 ; 2,50) à douzième mois et 1,93 (95 % CI : 1,15, 3,24) à 36 mois pour le 11 mg version étendue une fois. une fois quotidiennement. Quotidiennement par rapport à la dose de 5 mg pelliculée deux fois par jour. Les données sont basées sur un petit nombre de patients avec événements. événements observé. observé avec relativement grand. grand confiance intervalles.intervalles et limité Théo Doi en haut temps temps.

Viral réactivation

Patients japonais ou coréens traités par tofacitinib, ou patients atteints de PR de longue date et avoir précédemment reçu deux, deux ou plus biologique. biologique les DMARD, ou patients. patients avec un ANS moins.moins supérieure à 1 000 cellules/mm³, ou les patients traités avec 10 mg deux fois par jour peuvent présenter un risque accru d'herpèszona (voir section.section 4.4).

Imprimer un grand. grand (N = 4 362) randomisé post-autorisation sécurité étudier.étudier imprimer patients. patients avec SORTIR OMS étaient 50 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation du zona des événements ont été observés

Tofacitinib 5 mg

chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF.

L'incidence taux (IC à 95 %) pour le zona pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, et TNF inhibiteurs. étaient 3,75 (3.22, 4.34), 3,94 (3.38, 4.57), et 1.18 (0,90, 1.52) patients. patients avec événements. événements par 100 années-patients, respectivement.

Laboratoire des tests. des tests

Lymphocytes

³ ont été confirmées chez 0,3 % des patients et pour l'ALC entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 1,9 % des patients pour la dose de 5 mg deux fois quotidiennement. quotidiennement et dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement doses.doses combiné.

Dans la population de sécurité à long terme de PR, une ANS inférieure à 500 cellules/mm³ a été confirmée chez 1,3 % des patients et pour l'ALC entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour la dose de 5 mg deux fois quotidiennement. quotidiennement et dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement doses.doses combiné.

Les ANS confirmés inférieurs à 750 cellules/mm³ étaient associés à une incidence accrue de infections.infections (voir section.section 4.4).

Dans les études cliniques sur la CU, les modifications de l'ALC observées avec le traitement par tofacitinib étaient similaires à celles observées.changements. changements observé. observé imprimer clinique.clinique études imprimer SORTIR.

Neutrophiles

³ ont été confirmés chez 0,08 % des patients pour les doses combinées de 5 mg

Tofacitinib 5 mg

deux fois par jour et de 10 mg deux fois par jour. Il n'y avait aucun confirmé confirmé dans l'ANC inférieur à 500 cellules/mm³ observé dans n'importe quel groupe de traitement. Il n'y avait pas de relation claire entre neutropénie et le risque de graves infections.

Dans la population de sécurité à long terme de la PR, le profil et l'incidence des cas confirmés de CPN est resté cohérent avec ce qui était vu. vu imprimer le contrôlé. contrôlé clinique clinique études (voir section 4.4).

Dans les études cliniques sur la CU, les modifications de l'ANC observées avec le traitement par tofacitinib étaient similaires à celles observées changements. changements observés. observés imprimer clinique clinique études imprimer SORTIR.

Plaquettes

Les patients des études cliniques contrôlées de phase 3 (PR, RP, AS, CU) devaient subir un test de plaquettes comptant $\geq 100\,000$ cellules/mm³ pour être éligible à l'inscription ; par conséquent, aucune information n'est disponible pour les patients avec un plaquette comptant $< 100\,000$ cellules/mm³ avant le début du traitement avec tofacitinib.

Foie enzyme des tests. des tests

Des augmentations confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3x LSN) ont été rarement observées chez les patients atteints de PR. Chez les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques modification. modification de traitement. traitement régime tel que réduction. réduction imprimer la dose. dose de en même temps DMARD,

Tofacitinib 5 mg

l'interruption du tofacitinib ou la réduction de la dose de tofacitinib entraîne une diminution ou une normalisation de la fonction hépatique.

Dans la partie contrôlée de l'étude de phase 3 sur la PR en monothérapie (0-3 mois) (étude I, voir rubrique 5.1), Des élévations de l'ALT supérieures à 3 fois la LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients. Placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, les élévations de l'AST supérieures à 3 fois la LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant un placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Dans l'étude de phase 3 sur la PR en monothérapie (0-24 mois) (étude VI, voir rubrique 5.1), des élévations des ALAT plus grandes que 3x LSN étaient observées chez 7,1 %, 3,0 %, et 3,0 % des patients recevant MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, les élévations de l'AST supérieures à 3 fois la LSN étaient observées chez 3,3 %, 1,6 % et 1,5 % des patients recevant du MTX, du tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Imprimer le contrôlé. contrôlé portion. portion de la SORTIR phase. phase 3 études sur arrière-plan DMARD (0-3 mois) (études II-V, voir voir section. section 5.1), ALT élévations plus grandes que 3x LSN étaient observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant un placebo, du tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans ces études, des élévations de l'AST supérieures à 3 fois la LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant placebo tofacitinib 5 mg et dix mg deux fois par jour, respectivement.

Dans les études d'extension à long terme de la PR, en monothérapie, des

Tofacitinib 5 mg

élevations des ALAT supérieures à 3 fois la LSN ont été observées. observé chez 1,1 % et 1,4 % des patients recevant respectivement 5 mg et 10 mg de tofacitinib deux fois par jour. Des élévations de l'AST supérieures à 3 fois la LSN ont été observées chez < 1,0 % dans les groupes tofacitinib à 5 mg et 10 mg. deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement groupes.

Imprimer le SORTIR long terme extension études, sur arrière-plan les DMARD, ALT élévations plus grand. charbon

Un triplement de la LSN a été observé chez 1,8 % et 1,6 % des patients recevant 5 mg et 10 mg de tofacitinib deux fois par jour, respectivement. AST élévations plus grand. charbon 3x LSN étaient observé. observé imprimer < 1,0% imprimer les deux. les deux le tofacitinib 5 mg et dix mg deux fois par jour groupes.

Imprimer un grand. grand (N = 4 362) randomisé post-autorisation sécurité étudier. étudier imprimer patients. patients avec SORTIR OMS étaient 50 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, des élévations d'ALT supérieures ou égaux à 3x LSN ont été observés chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients recevant 5 mg de tofacitinib. deux fois par jour, tofacitinib 10 mg deux fois par jour et inhibiteurs du TNF respectivement. Élévations AST plus importantes charbon ou égal grand 3x LSN étaient observé. observé imprimer 3,21%, 4,57% et 2,38% de patients. patients recevoir tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois tous les jours, tofacitinib dix mg deux fois. deux fois tous les jours, et TNF inhibiteurs. respectivement.

Dans les études cliniques sur la CU, les modifications des tests des enzymes hépatiques observées avec le traitement par tofacitinib ont été similaires. similaires grand le changements. changements observé. observé imprimer clinique. clinique études imprimer SORTIR.

Lipides

Élévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL, cholestérol HDL, triglycérides) ont été évalués pour la première fois 1 mois après le début du traitement par tofacitinib dans le cadre d'une étude clinique contrôlée en double aveugle. études de SORTIR. Augmentations étaient observé. observé à ce temps temps indiquer et est resté stable. stable après.

Modifications des paramètres lipidiques depuis le début jusqu'à la fin de l'étude (6 à 24 mois) dans la population contrôlée clinique. clinique études imprimer SORTIR sont résumé ci-dessous:

- Le cholestérol LDL moyen a augmenté de 15 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour en décembre, et a augmenté de 16 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 19 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à mois 24.
- Le cholestérol HDL moyen a augmenté de 17 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 18 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour en décembre, et a augmenté de 19 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à mois 24.

Sur retrait. retrait de tofacitinib traitement, lipides les niveaux revenu grand ligne de base.

Les ratios moyens cholestérol LDL/cholestérol HDL et Apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 étaient des ratios de inchangé imprimer patients traités par tofacitinib.

Dans une étude clinique contrôlée sur la PR, les augmentations du cholestérol LDL et de l'ApoB ont diminué avant le traitement. les niveaux imprimer

Tofacitinib 5 mg

réponse. réponse grand statines thérapie.

Dans les populations de sécurité à long terme dans la PR, les élévations des paramètres lipidiques restent cohérentes avec quoi était vu. vu imprimer le contrôlé. contrôlé clinique. clinique études.

Imprimer un grand. grand (N = 4 362) randomisé post-autorisation sécurité étudier. étudier imprimer patients. patients avec SORTIR OMS étaient 50 ans ou plus avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, modifications des paramètres lipidiques depuis ligne de base. à travers 24 mois mois sont résumé ci-dessous:

- Le cholestérol LDL moyen a augmenté de 13,80 %, 17,04 % et 5,50 % chez les patients recevant du tofacitinib 5 mg deux fois par jour, tofacitinib 10 mg deux fois par jour et inhibiteur du TNF, respectivement, au 12^e mois. mois mois 24, le augmenter. augmenter était 12,71%, 18,14%, et 3,64%, respectivement,
- Le cholestérol HDL moyen a augmenté de 11,71 %, 13,63 % et 2,82 % chez les patients recevant du tofacitinib 5 mg deux fois par jour, tofacitinib 10 mg deux fois par jour et inhibiteur du TNF, respectivement, au 12^e mois. mois mois 24, le augmenter. augmenter était 11,58%, 13,54%, et 1,42%, respectivement.

Dans les études cliniques sur la CU, les modifications des lipides observées avec le traitement par tofacitinib étaient similaires à celles observées changements. changements observé. observé imprimer clinique. clinique études imprimer SORTIR.

*Myocardique infarctus**Rhumatoïde arthrite*

Dans une vaste étude randomisée (N = 4 362) sur l'innocuité post-autorisation menée chez des patients atteints de PR qui étaient 50 années ou plus vieux. plus vieux avec à moins un supplémentaire. supplémentaire cardiovasculaire risque facteur, le incidence tarifs.tarifs (IC à 95 %) pour l'infarctus du myocarde non mortel pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour, tofacitinib 10 mg deux fois par jour, et les inhibiteurs du TNF étaient de 0,37 (0,22 ; 0,57), 0,33 (0,19 ; 0,53) et 0,16 (0,07 ; 0,31) chez les patients événements pour 100 années-patients, respectivement. Peu d'infarctus du myocarde mortels ont été signalés avec des taux similaire chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux anti-TNF (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le étudier.étudier requis.obligatoire à moins 1500 patients. patients grand beige suivi. suivi pour 3 années. années.

*Tumeurs malignes exclure CNSM**Rhumatoïde arthrite*

Imprimer un grand. grand (N = 4 362) randomisé post-autorisation sécurité étudier.étudier imprimer patients. patients avec SORTIR OMS étaient 50 ans ou plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) pour le cancer du poumon pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le TNFinhibiteurs. étaient 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51), et 0,13 (0,05, 0,26) patients. patients avec événements. événements par 100 années-patients, respectivement (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité au moins 1 500 patientsbeige suivi. suivi pour 3 années.

Les taux d'incidence (IC à 95 %) du lymphome pour le tofacitinib 5 mg deux

Tofacitinib 5 mg

fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, et les inhibiteurs du TNF étaient de 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) et 0,02 (0,00, 0,10) patients avec événements. événements par 100 années-patients, respectivement (voir sections 4.4 et 5.1).

Pédiatrique population.population

Polyarticulaire juvénile. juvénile idiopathique arthrite et juvénile. juvénile PSA

Les effets indésirables observés chez les patients atteints d'AJI dans le cadre du programme de développement clinique étaient cohérents en termes de type et fréquence avec celles observées chez les patients adultes atteints de PR, à l'exception de certaines infections (grippe, pharyngite, sinusite, viral. viral infection) et gastro-intestinal ou général. général troubles. troubles (abdominal douleur, nausées, vomissements, fièvre, maux de tête, toux), qui étaient plus fréquents dans la population pédiatrique AJI. Le MTX était le csDMARD concomitant le plus fréquemment utilisé (au jour 1, 156 des 157 patients sous les csDMARD ont pris du MTX). Les données sont insuffisantes concernant le profil de sécurité du tofacitinib utilisé concomitamment avec n'importe quel. n'importe quel autre csDMARD.

Infections

Dans la partie en double aveugle de l'essai pivot de phase 3 (étude JIA-I), l'infection était la effet indésirable fréquemment rapporté (44,3 %). Les infections étaient généralement légères à modérées gravité.

Dans la population de sécurité intégrée, 7 patients ont présenté des infections graves pendant le traitement par tofacitinib. au cours de la période de référence (jusqu'à 28 jours après la dernière dose du médicament à l'étude), ce qui représente un taux d'incidence de 1,92 patients avec événements pour 100 années-patients : pneumonie, empyème péricardial (avec sinusite et abcès sous-périosté), kyste pilonidal, appendicite, pyélonéphrite à Escherichia, abcès

membre et Les infections urinaires.

Dans la population de sécurité intégrée, 3 patients ont présenté des événements non graves de zona au cours de la période La fenêtre de reporting représente un taux d'incidence de 0,82 patients présentant des événements pour 100 années-patients. Un (d'abord) supplémentaire. supplémentaire patiente. patiente avait un événement. événement de sérieux.sérieux Hz à l'extérieur.à l'extérieur le rapport. fenêtre.

Hépatique événements. événements

Les patients de l'étude pivot JIA devaient avoir des taux d'AST et d'ALT inférieurs à 1,5 fois le supérieur. supérieur limite.limite de chose grand beige admissible pour inscription. Imprimer le intégré sécurité population, là étaient 2 patients avec des élévations de l'ALT ≥ 3 fois la LSN lors de 2 visites consécutives. Aucun des deux événements ne respecte la loi de Hycritères. Les deux patients suivaient un traitement de fond par MTX et chaque événement s'est résolu après l'arrêt du traitement. de MTX et permanent cesser de tofacitinib.

Laboratoire des tests. des tests

Les changements dans les tests de laboratoire chez les patients atteints d'AJI dans le cadre du programme de développement clinique étaient cohérents avec ceux vu. vu imprimer adulte SORTIR patients. Les patients imprimer le AJI pivot étudier.étudier étaient requis.obligatoire grand avoir un plaquette compter. compter

$\geq 100\,000$ cellules/mm³ pour être éligible à l'inscription ; par conséquent, aucune information n'est disponible pour l'AJI patients. patients avec un plaquette compter. compter $<100\,000$ cellules/mm³ avant départ

traitement. traitement avec tofacitinib.

Rapports de soupçonné négatif réactions. réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé Les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. répertoire imprimer annexe V. _

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe et symptôme de effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage en tofacitinib. Le traitement doit être symptomatique. symptôme et solidaire.

Les données pharmacocinétiques jusqu'à et y compris une dose unique de 100 mg chez des volontaires sains indiquent que plus de 95% de la dose administrée est éliminée dans 24 heures.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Groupes pharmacothérapeutiques : Immunosuppresseurs,
Immunosuppresseurs sélectifs ; ATCcode: L04AA29

Mécanisme de action.action

Le tofacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la famille JAK. Dans les tests enzymatiques, le tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 et dans une moindre mesure TyK2. En revanche, le tofacitinib présente un degré élevé de sélectivité contre d'autres kinases du génome humain. Dans les cellules humaines, le tofacitinib préférentiellement inhibe la signalisation par les récepteurs hétérodimériques des cytokines qui s'associent à JAK3 et/ou JAK1 avec Sélectivité fonctionnelle sur les récepteurs de cytokines qui signalent via des paires de JAK2. Inhibition de JAK1 et JAK3 par le tofacitinib atténue la signalisation des interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) et des interleukines de type I et type II les interférons, lequel sera sera résultat.résultat imprimer modulation de le immunisé. immunisé et inflammation.inflammation réponse.

Pharmacodynamique effets

Chez les patients atteints de PR, le traitement par tofacitinib jusqu'à 6 mois a été associé à une réductions des cellules tueuses naturelles (NK) CD16/56+ en circulation, avec des réductions maximales estimées survenant environ 8 à 10 semaines après le début du traitement. Ces changements sont généralement résolus dans les 2 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Le traitement par tofacitinib a été associé à dose-dépendante augmente imprimer B cellule.cellule compte. Changements imprimer circulé Lymphocytes T compte et

Tofacitinib 5 mg

Lymphocytes T sous-ensembles (CD3+, CD4+ et CD8+) étaient petit petit et instable, incohérent.

Après un traitement à long terme (durée médiane du traitement par tofacitinib d'environ 5 ans), Les comptes de CD4+ et de CD8+ affichent des réductions médianes de 28 % et 27 %, respectivement, par rapport au départ. Imprimer contrairement à la diminution observée après une administration à court terme, le nombre de cellules tueuses naturelles CD16/56+ est montré une médiane. médiane augmenter. augmenter de soixante-treize% depuis ligne de base. CD19+ B cellule.cellule compte montré Non plus loin. plus loin augmente après

traitement à long terme par tofacitinib. Tous ces changements dans les sous-ensembles lymphocytaires sont revenus vers la ligne de base après arrêt temporaire du traitement. Il n'y avait aucune preuve d'un lien entre des blessures graves ou infections opportunistes ou le zona et le nombre de sous-groupes de lymphocytes (voir rubrique 4.2 pour les informations absolues). lymphocytes compter. compter surveillance).

Modifications des taux sériques totaux d'IgG, d'IgM et d'IgA au cours d'une administration de tofacitinib sur 6 mois chez les patients atteints de PR étaient petits, non dépendants de la dose et similaires à ceux observés sous placebo, ce qui indique un manque d'effet systémique. humoristique suppression.

Après le traitement avec tofacitinib imprimer SORTIR les patients, confession rapide imprimer Sérum C-réactif la protéine (CRP) ont été observés et maintenus tout au long du traitement. Modifications de la CRP observées avec le traitement par tofacitinib ne s'inversent pas complètement dans les 2 semaines suivant l'arrêt, ce qui indique une durée plus longue de pharmacodynamique activité.activité par rapport grand le demi-vie.

Vaccins études

Dans une étude clinique contrôlée menée auprès de patients atteints de PR recevant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ou un placebo, le nombre de répondeurs au vaccin antigrippal était similaire dans les deux groupes : tofacitinib (57 %) et placebo (62 %). Pour le vaccin antipneumococcique polysaccharidique, le nombre de répondeurs était le suivant : 32 % chez les patients recevant à la fois du tofacitinib et du MTX ; 62 % pour le tofacitinib en monothérapie ; 62% pour le MTX monothérapie; et 77 % pour le placebo. La signification clinique de ceci est inconnue, mais similaire les résultats ont été obtenus dans une étude distincte sur un vaccin contre la grippe et un polysaccharide pneumococcique vaccins. vaccins imprimer patients. patients recevoir long terme tofacitinib dix mg deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Une étude contrôlée a été menée chez des patients atteints de PR sous traitement de fond par du MTX et immunisés avec un vaccin vivant.atténué herpès virus vaccin 2 grand 3 semaines semaines avant initialisation un 12 semaines traitement.traitement avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou placebo. Des preuves de réponses humorales et à médiation cellulaire au VZV ont été observées. chez les patients traités par tofacitinib et par placebo à 6 semaines. Il s'agissait de réponses similaires à celles observé chez des volontaires sains âgés de 50 ans et plus. Un patient sans antécédent de varicelleinfection et Non anti-varicelle anticorps. anticorps à ligne de base. expérimenté dissémination de le vaccin souche. souche de varicelle 16 jours jours après vaccination. Tofacitinib était cesser et le patiente. patiente récupérer. récupérer après traitement avec des doses standard de médicament antiviral. Ce patient a ensuite fait un robuste, cependant retardé, humoristique et cellulaire.cellulaire réponse.réponse grand le vaccin (voir section.section 4.4).

Clinique efficacité et sécurité*Rhumatoïde arthrite*

L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de tofacitinib ont été évaluées dans 6 études randomisées, en double aveugle, études multicentriques contrôlées chez des patients de plus de 18 ans atteints de PR active diagnostiquée selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Le tableau 9 fournit des informations concernant le pertinent étudier.étudier Thiết kế et population.population caractéristiques.

Tableau 9 : Études cliniques de phase 3 portant sur le tofacitinib à des doses de 5 mg et 10 mg deux fois par jour chez des patients atteints de SORTIR

Études	Étude I (ORAL Solo)	Étude II (ORAL Synchronisation)	Étude III (ORAL Standard)	Étude IV (ORAL Analyse)	Étude V (ORAL Étape)	Étude VI (ORAL Commencer)	Étude VII (ORAL Stratégie)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	de MTX	MTX-IR
Contrôle	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Arrière-plan traitement	Aucun ^b	csDMARD	MTX	MTX	MTX	Aucun ^b	3 Parallèle bras: • Tofacitinib monothérapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Clé fonctionnalités.	Monothérapie	Divers csDMARD	Actif contrôle. contrôle (ADA)	Radiographie	TNFi-IR	Monothérapie, Actif comparer (MTX), Radiographie	Tofacitinib avec sans MTX dans comparaison avec ADA avec MTX

Tofacitinib 5 mg

Nombre de patients. patients traité	610	792	717	797	399	956	1 146
Total étudié. durée du	6 mois	d'abord année	d'abord année	2 années	6 mois	2 années	d'abord année
Co-primaire efficacité points finaux ^c	Mois 3 : ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSE)<2,6	Mois 6 : ACR20 DAS28-4(VSE)<2,6 Mois 3 : HAQ-DI	Mois 6 : ACR20 DAS28-4(VSE)<2,6 Mois 3 : HAQ-DI	Mois 6 : ACR20 mTSS DAS28-4(VSE)<2,6 Mois 3 : HAQ-DI	Mois 3 : ACR20 HAQ-DI DAS28-4(VSE)<2,6	Mois 6 : mTSS ACR70	Mois 6 : ACR50
Temps de obligatoire. obligatoire placebo sauver tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois quotidien nement. quotidien nement	Mois 3	Mois 6 (sujets placebo avec < 20 % amélioration de l'articulation enflée et sensible compte avancé au tofacitinib à mois 3)			Mois 3	N / A	N / A

^{un.} ≤3 hebdomadaire.hebdomadaire doses.doses (naïf de MTX).

^{b.} Antipaludiques étaient autorisé.

^{c.} Critères d'évaluation co-primaires comme suit : changement moyen par rapport à la valeur initiale du mTSS ; pourcentage de sujets atteignant ACR20 ou ACR70 réponses, réponses; changement moyen par rapport à la valeur initiale du HAQ-DI ; pourcentage de sujets obtenant un DAS28-4 (ESR) <2,6 (rémission). mTSS=Total Sharp Score modifié, ACR20(70)=American College of Rheumatology amélioration ≥20 % (≥70%), DAS28=Disease Activity Score 28 articulations, ESR=Taux de sédimentation érythrocytaire, HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index, DMARD=médicament antirhumatismal modificateur de la maladie, IR=répondeur inadéquat, csDMARD=DMARD synthétique conventionnel, TNFi=inhibiteur du facteur de nécrose tumorale, NA=non applicable, ADA = adalimumab, MTX=méthotrexate.

Clinique réponse.réponse*ACR réponse.réponse*

Les pourcentages de patients traités par tofacitinib obtenant des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 dans étude ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start et ORAL Stratégie sont montrés dans le Tableau dix. Dans toutes les études, les patients traités avec soit 5 mg ou 10 mg deux fois par jour de tofacitinib quotidien présentait des taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 significativement supérieurs en 6 semaines contre placebo (ou contre MTX dans les études ORAL Commencer) traités.

Au cours de la stratégie ORAL, les réponses avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX ont été numériquement similaires à l'adalimumab 40 mg + MTX et les deux étaient numériquement supérieures à tofacitinib 5 mg deux fois par jour quotidiennement.

L'effet du traitement était similaire chez les patients, indépendamment du statut du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de la race, ou d'un état pathologique. Le délai d'apparition a été rapide (dès la semaine 2 dans les études ORAL Solo, ORAL Sync et ORAL Step) et l'ampleur de la réponse a continué de s'améliorer avec la durée du traitement. Comme avec la réponse ACR globale chez les patients traités par 5 mg ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour, chacune des composantes de la réponse de l'ACR ont été constamment améliorées par rapport à la ligne de base, notamment : les appels d'offres et nombre d'articulations enflées ; évaluation globale du patient et du médecin ; scores de l'indice d'invalidité ; évaluation de la douleur et CRP par rapport aux autres patients recevant placebo plus MTX ou autre DMARD dans toutes les études.

Tableau 10 : Proportions (%) de patients. patients avec un ACR
réponse.réponse

ORAL Solo: DMARD inadéquat intervenants				
Point de terminai son	Temps	Place bo N=122	Tofacitinib 5 mgdeux fois par jour monothérapie e N=241	Tofacitinib 10 mgdeux fois par jour monothérapie N=243
ACR20	Mois 3	26	60***	65***
	Mois 6	N / A	69	71
ACR50	Mois 3	douzième	trente et un***	37***
	Mois 6	N / A	42	47
ACR70	Mois 3	6	15*	20***
	Mois 6	N / A	22	29
ORAL Synchronisation : DMARD inadéquat intervenants				
Point de terminai son	Temps	Placebo + DMARD(s) N=158	Tofacitinib 5 mgdeux fois par jour + DMARD(s) N=312	Tofacitinib 10 mgdeux fois par jour + DMARD(s) N=315
ACR20	Mois 3	27	56***	63***
	Mois 6	trente et un	53***	57***
	Mois douzièm e	N / A	51	56
ACR50	Mois 3	9	27***	33***
	Mois 6	13	34***	36***
	Mois douzièm e	N / A	33	42
ACR70	Mois 3	2	8**	14***
	Mois 6	3	13***	16***
	Mois douzièm e	N / A	19	25
ORAL Standard: MTX inadéquat intervenants				
Point de	Temps	Placebo	Tofacitinib deux fois	Adalimumab 40 mgQOW + MTX

Tofacitinib 5 mg

terminai son			quotidienn ement. quotidienn ement + MTX		
		N=105	5 mg N=198	dix mg N=197	N=199
ACR20	Mois 3	26	59***	57** *	56***
	Mois 6	28	51***	51** *	quarante-six**
	Mois douzièm e	N / A	48	49	48
ACR50	Mois 3	7	33***	27** *	24***
	Mois 6	douzième	36***	34** *	27**
	Mois douzièm e	N / A	36	36	33
ACR70	Mois 3	2	douziè me**	15** *	9*
	Mois 6	2	19***	21** *	9*
	Mois douzièm e	N / A	22	23	17
ORAL Analyse: MTX inadéquat intervenants					
Point de terminai son	Temps	Placebo + MTX N=156	Tofacitinib 5 mgdeux fois. deux fois quotidienne ment. quotidienne ment + MTX N=316	Tofacitinib 10 mgdeux fois. deux fois quotidiennem ent. quotidiennem ent + MTX N=309	
ACR20	Mois 3	27	55***	66***	
	Mois 6	25	50***	62***	
	Mois douzièm e	N / A	47	55	

Tofacitinib 5 mg

	Mois 24	N / A	40	50
	Mois 3	8	28***	36***
	Mois 6	8	32***	44***
ACR50	Mois douzième	N / A	32	39
	Mois 24	N / A	28	40
	Mois 3	3	dix**	17***
	Mois 6	d'abord	14***	22***
ACR70	Mois douzième	N / A	18	27
	Mois 24	N / A	17	26
ORAL Etape: TNF Inhibiteurs inadéquat intervenants				
Point de terminaison	Temps	Placebo + MTX N=132	Tofacitinib 5 mgdeux fois. deux fois quotidienne ment. quotidienne ment + MTX N=133	Tofacitinib 10 mgdeux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement + MTX N=134
ACR20	Mois 3	24	41*	48***
	Mois 6	N / A	51	54
ACR50	Mois 3	8	26***	28***
	Mois 6	N / A	37	30
ACR70	Mois 3	2	14***	dix*
	Mois 6	N / A	16	16
ORAL Commencer: Naïf de MTX				
Point de terminaison	Temps	MTX N=184	Tofacitinib 5 mgdeux fois par jour monothérapie e N=370	Tofacitinib 10 mgdeux fois par jour monothérapie e N=394
	Mois 3	52	69***	77***
	Mois 6	51	71***	75***
ACR20	Mois douzième	51	soixante-sept**	71***

Tofacitinib 5 mg

	Mois 24	42	63***	soixante-quatre***
ACR50	Mois 3	20	40***	49***
	Mois 6	27	quarante-six***	56***
	Mois douzième	33	49**	55***
	Mois 24	28	48***	49***
ACR70	Mois 3	5	20***	26***
	Mois 6	douzième	25***	37***
	Mois douzième	15	28**	38***
	Mois 24	15	34***	37***
ORAL Stratégie: MTX inadéquat intervenants				
Point de terminaison	Temps	Tofacitinib 5 mgdeux fois par jour N=384	Tofacitinib 5 mgdeux fois. deux fois quotidienne ment. quotidienne ment + MTX N=376	Adalimumab + MTX N=386
ACR20	Mois 3	62,50	70,48‡	69,17
	Mois 6	62,84	73,14‡	70,98
	Mois douzième	61,72	70,21‡	67,62
ACR50	Mois 3	31,51	40,96 ‡	37,31
	Mois 6	38,28	46,01‡	43,78
	Mois douzième	39,31	47,61‡	45,85
ACR70	Mois 3	13,54	19h41	14,51
	Mois 6	18,23	25h00	20,73
	Mois douzième	21,09	28,99 €	25,91

*p<0,05

**p<0,001

***p<0,0001 versets versets placebo (contre MTX pour ORAL Commencer)

‡p<0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX versus tofacitinib 5 mg pour la stratégie ORAL (valeurs p normales sans multipleajustement de comparaison)

QOW=toutes les deux semaines, N=nombre de sujets analysés, ACR20/50/70=American

Tofacitinib 5 mg

College of Rheumatology ≥ 20 , 50,70% améliorer NA=pas en vigueur, MTX=méthotrexate.

DAS28-4(ESR) réponse.réponse

Les patients des études de phase 3 présentaient un score d'activité de la maladie (DAS28-4[ESR]) moyen de 6,1 à 6,7 à ligne de base. Réductions significatives du DAS28-4 (ESR) par rapport à la ligne de base (amélioration moyenne) de 1,8 à 2,0 et 1,9 à 2,2 ont été observés chez les patients traités respectivement avec des doses de 5 mg et 10 mg deux fois par jour. par rapport aux patients traités par placebo (0,7-1,1) au mois 3. La proportion de patients atteignant un La rémission clinique DAS28 (DAS28-4(ESR) < 2,6) dans ORAL Step, ORAL Sync et ORAL Standard est montré imprimer Tableau 11.

Tableau 11 : Numéro (%) de sujets atteindre.atteindre DAS28-4(ESR) < 2.6 remise à mois mois 3 et 6

	Temps Indiquer	N	%
ORAL Etape: TNF Inhibiteurs inadéquat intervenants			
Tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement + MTX	Mois 3	13 3	6
Tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement + MTX	Mois 3	13 4	8*
Placebo + MTX	Mois 3	13 2	2
ORAL Synchronisation : DMARD inadéquat intervenants			
Tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement	Mois 6	31 2	8*
Tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement	Mois 6	31 5	11** *
Placebo	Mois 6	15 8	3
ORAL Standard: MTX inadéquat intervenants			
Tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement + MTX	Mois 6	19 8	6*
Tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement + MTX	Mois 6	19 7	11** *
Adalimumab 40 mg CS QOW + MTX	Mois 6	19 9	6*

Tofacitinib 5 mg

Placebo + MTX	Mois 6	10 5	d'abord
---------------	--------	---------	---------

*p <0,05, ***p<0,0001 versus placebo, SC=sous-cutané, QOW=une semaine sur deux, N=nombre de sujets analysés, DAS28=Maladie Activité Échelle 28 articulations, ESR = Érythrocytes Sédimentation Taux.

Radiographies réponse.réponse

Dans ORAL Scan et ORAL Start, l'inhibition de la progression des lésions articulaires structurelles a été évaluée radiographiquement et exprimé sous forme de changement moyen par rapport à la valeur initiale du mTSS et de ses composants, le érosion score. score et jointure. espace rétrécissement (JSN) score à mois mois 6 et douzième.

Dans ORAL Scan, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour plus du MTX de fond entraînent une augmentation significativement plus élevée inhibition de la progression des dommages structurels par rapport au placebo plus MTX aux mois 6 et 12. Lorsqu'il est administré à la dose de 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib associé au MTX a présenté des effets similaires sur la moyenne progression des dommages structurels (pas significativement significative). Analyse de l'érosion et scores JSN étaient cohérent. cohérent avec dans l'ensemble. dans l'ensemble résultats.

Dans le groupe placebo plus MTX, 78 % des patients n'ont présenté aucune progression radiographique (mTSS variation inférieure ou égale à 0,5) à 6 mois contre 89 % et 87 % des patients traités par tofacitinib 5 ou 10 mg (plus MTX) deux fois par jour respectivement (les deux étant significatifs par rapport au placebo plus MTX).

Dans ORAL Start, le tofacitinib en monothérapie entraîne une inhibition significativement plus importante de la progression de dommages structurels par rapport au MTX aux mois 6 et 12, comme le montre le tableau 12, qui a également été maintenir à mois mois 24. Analyses de érosion et JSN scores. scores étaient cohérent. cohérent avec dans l'ensemble. dans l'ensemble

Tofacitinib 5 mg

résultats.

Dans le groupe MTX, 70 % des patients n'ont présenté aucune progression radiographique à 6 mois par rapport au groupe MTX. 83 % et 90 % des patients traités respectivement par tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour, tous deux significatifs contre MTX.

Tableau douzième: Radiographies changements. changements à mois mois 6 et douzième

	ORAL Analyse: MTX inadéquat intervenants				
	Placebo +MTX N=139 Signifier (SD) ^{un}	Tofacitini b 5 mg deux fois par jour +MTX N=277 Signifier (SD) ^{un}	Tofacitini b 5 mg deux fois par jour + MTX Différence moyenne depuis placebo b (CI)	Tofacitin ib dix mg deux fois par jour +MTX N=290 Signifier (SD) ^{un}	Tofacitini b dix mg deux fois par jour + MTX Différence moyenne du placebo ^b (CI)
mTSSc - Référénc e Mois 6 Mois douzième	33 (42) 0,5 (2.0) 1.0 (3.9)	31 (48) 0,1 (1.7) 0,3 (3.0)	- -0,3 (-0,7, 0,0) -0,6 (-1,3, 0,0)	37 (54) 0,1 (2.0) 0,1 (2.9)	- -0,4 (-0,8, 0,0) -0,9 (-1,5, - 0,2)
	ORAL Commencer: Naïf de MTX				
	MTX N=168 Signifie r (SD) ^{un}	Tofacitini b 5 mg deux fois. quotidien nément. quotidien nément N=344 Signifier (SD) ^{un}	Tofacitini b 5 mg deux fois. quotidien nément. quotidien nément Signifier différence.dif férence depuis MTXd - (CI)	Tofacitini b dix mg deux fois. quotidien nément. quotidien nément N=368 Signifier (SD) ^{un}	Tofacitini b dix mg deux fois. quotidien nément. quotidien nément Signifier différence.dif férence depuis MTXd - (CI)
mTSSc - Référénc e Mois 6 Mois douzième	16 (29) 0,9 (2.7) 1.3 (3.7)	20 (41) 0,2 (2.3) 0,4 (3.0)	- -0,7 (-1,0, - 0,3) -0,9 (-1,4, - 0,4)	19 (39) 0,0 (1.2) 0,0 (1.5)	- -0,8 (-1,2, - 0,4) -1,3 (-1,8, - 0,8)

^{un} Dakota du Sud = Standard Déviation

^b Différence entre.entre moins carrés moyens tofacitinib moins. moins placebo (95 % CI = 95% confiance

Tofacitinib 5 mg

intervalle)

^c Mois 6 et mois 12 données. données sont signifier changer.changer depuis ligne de base.^d Différence entre.entre moins carrés moyens tofacitinib moins. moins MTX (95 % CI = 95% confiance intervalle)*Physique fonction réponse.réponse et liés à la santé résultats*

Le tofacitinib, seul ou en association avec le MTX, a montré des améliorations de la fonction physique, comme mesuré par le HAQ-DI. Les patients recevant 5 ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ont démontré amélioration significativement plus importante du fonctionnement physique par rapport au départ par rapport au placebo à mois 3 (études ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard et ORAL Step) et mois 6 (études ORAL Sync et ORAL Standard).

Les patients traités par Tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour ont démontré amélioration significativement plus importante du fonctionnement physique par rapport au placebo dès la semaine 2 ORAL Solo et ORAL Sync.

Modifications par rapport aux valeurs initiales du HAQ-DI dans les études ORAL Standard, ORAL Étape et ORAL Synchroniser sont montré imprimer Tableau 13.

Tableau 13 : LS signifier changer.changer depuis ligne de base. imprimer HAQ-DI à mois mois 3

	Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement + MTX	Tofacitinib 10 mg deux fois quotidiennement. quotidiennement + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: MTX inadéquat intervenants				
	N=96	N=185	N=183	N=188
	-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Étape: TNF inhibiteur inadéquat intervenants				
	N=118	N=117	N=125	N / A

Tofacitinib 5 mg

-0,18	-0,43***	-0,46***	N / A
Placebo + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg deux fois quotidien- nement. quotidien- nement + DMARD(s)	
ORAL Synchronisation : DMARD inadéquat intervenants			
N=14 7	N=292	N=292	N / A
-0,21	-0,46***	-0,56***	N / A

*** p<0,0001, tofacitinib versus placebo + MTX, LS = moindres carrés, N = nombre de patients, QOW = un sur deuxsemaine, N / A = pas applicable, HAQ-DI = Santé Évaluation Questionnaire Indice de handicap

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée par le Short Form Health Survey (SF-36). Les patients La réception de 5 ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour a entraîné une amélioration significativement plus importante par rapport à base de référence par rapport au placebo dans les 8 domaines ainsi que le résumé des composantes physiques et Résultats du résumé de la composante mentale au mois de mars dans ORAL Solo, ORAL Scan et ORAL Step. Imprimer ORAL Analyse, signifier SF-36 améliorations améliorations étaient maintenir grand douzième mois mois imprimer traité au tofacitinib patients.

Amélioration imprimer fatigue était évalué par le Fonctionnel Évaluation de Chronique Maladie

Thérapie-Fatigue (FACIT-F) mise à l'échelle en mars dans toutes les études.

Patients recevant 5 ou 10 mg de tofacitinibdeux fois par jour ont démontré une amélioration significativement plus importante de la fatigue par rapport au départ Placebo dans les 5 études. Dans ORAL Standard et ORAL Scan, les améliorations moyennes de FACIT-F ont été maintenir grand douzième mois mois imprimer patients traités par tofacitinib.

L'amélioration du sommeil a été évaluée à l'aide des échelles récapitulatives des indices des problèmes de sommeil I et II de l'étude Mesure des résultats médicaux du sommeil (MOS-Sleep) en mars dans toutes les études. Les patients recevant le tofacitinib à la dose de 5 ou 10 mg deux fois par jour a démontré une amélioration significativement plus importante par rapport à la valeur initiale des deux échelles par rapport au placebo dans ORAL Sync, ORAL Standard et ORAL Scan. Imprimer ORAL Standard et ORAL Scan, les améliorations moyennes des deux échelles se sont maintenues jusqu'à 12 mois en traitement au tofacitinib patients.

Durabilité de clinique clinique réponses réponses

La durabilité de l'effet a été évaluée par les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 dans des études sur la durée de jusqu'à deux ans. Les modifications des moyennes HAQ-DI et DAS28-4(ESR) ont été maintenues dans les deux groupes tofacitinib. traitement traitement groupes groupes à travers grand le fin de le études.

Des preuves de la persistance de l'efficacité du traitement par tofacitinib jusqu'à 5 ans sont également fournies par données d'une étude randomisée de sécurité post-autorisation chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus vieux. plus vieux avec à moins un supplémentaire. supplémentaire cardiovasculaire risque facteur, comme Bien comme imprimer terminé. terminé étiquette ouverte, études de suivi à long terme

jusqu'à 8 ans. Long terme

contrôlé. contrôlé sécurité

données. données

Étude ORAL Surveillance (A3921133) était un grand. grand (N=4362), randomisé à commande active

étude de surveillance de l'innocuité post-autorisation menée auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus âgés et présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (facteurs de risque CV définis comme :cigarette fumeur, diagnostic diagnostic de hypertension diabète. diabète sucré, famille.famille histoire.histoire de prématuré. prématuré coronaire maladie cardiaque, antécédents de maladie coronarienne, y compris des antécédents de procédure de revascularisation, pontage aorto-coronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angine instable, coronarienne aiguë syndrome et présence d'une maladie extra-articulaire associée à la PR, par exemple nodules, syndrome de Sjögren syndrome, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires). La majorité (plus de 90 %) des les patients atteints de tofacitinib qui étaient des fumeurs actuels ou anciens fumaient depuis plus de 10 ans et une médiane de 35,0 et 39,0 années de tabagisme, respectivement. Les patients devaient être sur une base stable dose.dose de méthotrexate à étudier.étudier entrée;entrée; dose.dose ajustement était permis pendant le étudier.étudier.

Les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert 10 mg de tofacitinib deux fois par jour, 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou unInhibiteur du TNF (l'inhibiteur du TNF était soit l'éta nercept 50 mg une fois par semaine, soit l'adalimumab 40 mg toutes les autre semaine) dans un rapport 1:1:1. Les critères d'évaluation coprimaires étaient les tumeurs malignes jugées exclues NMSC et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) jugés ; incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation a été réalisée en aveugle. L'étude était une étude événementielle qui a également nécessitait de suivre au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Le traitement à l'étude du tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été arrêté et les patients sont

Tofacitinib 5 mg

passés à 5 mg deux fois par jour en raison d'un effet dose-dépendant. signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV). Pour les patients sous tofacitinib 10 mg deux fois par jour Dans le bras de traitement, les données collectées avant et après le changement de dose ont été analysées dans leur version d'origine. randomisé traitement.traitement groupe.

L'étude n'a pas satisfait au critère de non-infériorité pour la comparaison primaire des études combinées.tofacitinib doses.doses grand TNF inhibiteur depuis le supérieur. supérieur limite.limite de le 95% CI pour HEURE dépassé le critère de non-infériorité prédéfini de 1,8 pour les MACE et les tumeurs malignes jugéesexclure CNSM.

Les résultats pour les MACE jugés, les tumeurs malignes jugées à l'exclusion du NMSC et d'autresévénements. événements sont fourni. fourni ci-dessous.

MASSE (y compris myocardique infarctus) et veineux thromboembolie (TEV)

Une augmentation des infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les patients traités par tofacitinib. par rapport aux anti-TNF. Une augmentation dose-dépendante des événements TEV a été observée chez les patients traités avec tofacitinib par rapport grand TNF inhibiteur (voir sections 4.4 et 4.8).

Tableau 14 : Taux d'incidence et risque relatif pour les MACE, les infarctus du myocarde et les thromboembolie

	Tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidienne ment. quotidienne ment	Tofacitinib 10 mg deux fois. deux fois quotidiennement ^{un}	Tous Tofacitinib ^b	Anti-TNF (TNFi)
MACE^c				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	0,91 (0,67, 1,21)	1.05 (0,78, 1.38)	0,98 (0,79, 1.19)	0,73 (0,52, 1.01)

Tofacitinib 5 mg

HEURE (95 % CI) avec TNFi	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
^c mortel				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	0,00 (0,00, 0,07)	0,06 (0,01, 0,18)	0,03 (0,01, 0,09)	0,06 (0,01, 0,17)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
Non mortel Mlc -				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	0,37 (0,22, 0,57)	0,33 (0,19, 0,53)	0,35 (0,24, 0,48)	0,16 (0,07, 0,31)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	2,32 (1,02, 5h30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	
VTEd -				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1h30, 5,05)	
PEd -				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	
TVP^d				
IR (95 % CI) par 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)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4h30)	

^a Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour inclut les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg deux fois par jour.grand tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une étude modification.modification.

^b Combiné tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement et tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

^c Basé sur événements survenus sur traitement ou dans les 60 jours jours d'arrêt du traitement.

^d Basé sur événements survenus sur traitement ou dans 28 jours d'arrêt du traitement.

Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, TEV = thromboembolie veineuse, PE = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, IR = taux d'incidence, HR = risque relatif, IC = Intervalle de confiance, PY = années-patients, Inf = infini

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement d'un IM (mortel et non mortel) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection rétrospective : âge ≥65 ans, homme, fumeur actuel ou passé, antécédents de diabète et antécédents de maladie coronarienne (qui comprend l'infarctus du myocarde, maladie coronarienne, angine de poitrine stable ou interventions sur les artères coronaires) (voir rubriques 4.4 et 4.4). 4.8).

Tumeurs malignes

Une augmentation des tumeurs malignes hors NMSC, notamment le cancer du poumon, les lymphomes et une augmentation CNSM était observé. observé imprimer patients. patients traité avec tofacitinib par rapport grand TNF inhibiteur.

Tableau 15 : Incidence taux. taux et danger rapport. rapport pour tumeurs malignes

un

	Tofacitinib 5 mgdeux fois. deux fois quotidienne ment. quotidienne ment	Tofacitinib 10 mgdeux fois. deux fois quotidiennem ent^b	Tous Tofacitinib^c	Anti-TNF (TNFi)
Tumeurs malignes exclure CNSM				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	1.13 (0,87, 1.45)	1.13 (0,86, 1.45)	1.13 (0,94, 1.35)	0,77 (0,55, 1.04)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	1,47 (1h00, 2.18)	1,48 (1h00, 2.19)	1,48 (1.04, 2.09)	
Poumon cancer.cancer				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	1,84 (0,74, 4.62)	2,50 (1.04, 6.02)	2.17 (0,95, 4.93)	
Lymphome				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	3,99 (0,45, 35.70)	6.24 (0,75, 51.86)	5.09 (0,65, 39.78)	
CNSM				
IR (IC à 95 %) pour 100PY	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	1,90 (1.04, 3.47)	2.16 (1.19, 3.92)	2.02 (1.17, 3.50)	

^a Pour les tumeurs malignes excluant les NMSC, le cancer du poumon et les lymphomes, sur la base des événements survenus pendant ou après le traitement.arrêt jusqu'à la fin de l'étude. Pour les NMSC, sur la base des événements survenus pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant le traitementcesser.

^b Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour inclut les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg deux fois par jour.grand tofacitinib 5 mg deux fois par jour à la suite d'une étude modification.modification.

^c Combiné tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement et tofacitinib dix mg deux fois. deux fois

Tofacitinib 5 mg

quotidiennement. quotidiennement.

Abréviations : NMSC = cancer de la peau autre que le mélanome, TNF = facteur de nécrose tumorale, IR = taux d'incidence, HR = risque relatif, IC = confiance intervalle, PY = patiente. patiente années années

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement de tumeurs malignes à l'exclusion des NMSC ont été identifiés en utilisant un modèle de Cox multivarié avec sélection rétrospective : âge ≥ 65 ans et tabagisme actuel ou passé (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mortalité

Une mortalité accrue a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Mortalité était principalement exigible grand cardiovasculaire événements, infections. infections et tumeurs malignes.

Tableau 16 : Incidence taux. taux et danger rapport. rapport pour mortalité

un

	Tofacitinib 5 mgdeux fois. deux fois quotidienn ement. quotidienn ement	Tofacitinib dix mgdeux fois. deux fois quotidienne ment ^b	Tous Tofacitinib ^c	Anti -TNF (TNFi)
Mortalité (tous cause)				
IR (95 % CI) par 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)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	
Fatal infections.infections				
IR (95 % CI) par 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)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	1h30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11h45)	2,17 (0,62, 7,62)	
Fatal CV événements. événements				
IR (95 % CI) par 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)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	
Fatal Tumeurs				

Tofacitinib 5 mg

malignes				
IR (95 % CI) par 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)
HEURE (95 % CI) avec TNFi	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, Inf)	2,53 (0,30, 21,64)	

^{un} Basé sur événements survenus sur traitement ou dans 28 jours de arrêt du traitement.

^b Le groupe de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour inclut les données des patients qui sont passés du tofacitinib 10 mg deux fois par jour. deux fois par jour au tofacitinib 5 mg deux fois par jour le résultat d'une modification de l'étude.

^c Combiné tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement et tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Abréviations : TNF = facteur de nécrose tumorale, IR = taux d'incidence, HR = risque relatif, CI = intervalle de confiance, PY = patientannées, CV = cardiovasculaire, Inf = infini

Psoriasique arthrite

L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de tofacitinib ont été évaluées dans 2 études randomisées, en double aveugle, Études de phase 3 contrôlées par placebo chez des patients adultes atteints de RP active (≥ 3 enflés et ≥ 3 douloureux). les articulations). Les patients devaient présenter un psoriasis en plaques actif lors de la visite de dépistage. Pour les deux études, le primaire. primaire points de terminaison étaient ACR20 réponse. réponse taux. taux et changer. changer depuis ligne de base. imprimer HAQ-DI à mois mois 3.

L'étude PsA-I (OPAL BROADEN) a évalué 422 patients ayant déjà présenté une réponse inadéquate (en raison (manque d'efficacité ou intolérance) à un csDMARD (MTX pour 92,7 % des patients) ; 32,7% des patients dans cette étude avaient déjà eu une réponse inadéquate à > 1 csDMARD ou 1 csDMARD et un traitement ciblé synthétique DMARD (tsDMARD). Imprimer OPALE ÉLARGIR, précédent. précédent traitement. traitement avec TNF inhibiteur était interdit. Tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD concomitant ; 83,9% des patients ont reçu du MTX en concomitance, 9,5 % des patients ont reçu de la sulfasalazine en concomitance et 5,7 % des patients ont reçu léflunomide en concomitance. La durée médiane de la maladie PsA était de 3,8 ans. Au départ, 79,9 % et 56,2% de patients. patients avait enthésite et dactylite, respectivement. Les patients randomisé grand tofacitinib reçu 5 mg deux fois par jour ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour pendant 12 mois. Patients

Tofacitinib 5 mg

randomisés pour Le placebo a été avancé en aveugle au mois 3 vers soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit tofacitinib 10 mg deux fois par jour et ont reçu un traitement jusqu'au 12 mois. Les patients ont été randomisés pour adalimumab (contrôle actif bras) reçu 40 mg par voie sous-cutanée chaque. chaque 2 semaines semaines pour douzième mois.mois.

L'étude PsA-II (OPAL BEYOND) a évalué 394 patients ayant arrêté un inhibiteur du TNF en raison d'un manque d'efficacité ou d'intolérance ; 36,0 % avaient déjà eu une réponse inadéquate à > 1 DMARD biologique. Tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD concomitant ; 71,6% des patients ont reçu un traitement concomitant MTX, 15,7 % des patients ont reçu de la sulfasalazine en concomitance et 8,6 % des patients ont reçu léflunomide en concomitance. La durée médiane de la maladie PsA était de 7,5 ans. Au départ, 80,7 % et 49,2 % des patients présentaient respectivement une enthésite et une dactylite . Patients randomisés pour recevoir le tofacitinib reçu 5 mg deux fois par jour ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour pendant 6 mois. Patients randomisés pour Le placebo a été avancé en aveugle au mois 3 vers soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement et reçu traitement.traitement jusqu'à mois mois 6.

Panneaux et symptômes symptômes

Le traitement par tofacitinib entraîne des améliorations significatives de certains signes et symptômes du RP, tel qu'évalué par les critères de réponse ACR20 par rapport au placebo au mois 3. Les résultats d'efficacité pour important.important points de terminaison évalué sont montrés imprimés Tableau 17.

Tableau 17 : Proportion (%) de patients atteints de RP qui ont obtenu une réponse clinique et un changement moyen depuis ligne de base. imprimer OPALE ÉLARGIR et OPALE AU-DELÀ études

	DMARD synthétique conventionnel inadéquat répondeurs ^{un} (TNFi-Naïf)			TNFi inadéquat répondeurs ^b	
	OPALE ELARGIR			OPALE AU-DELA de ^c	
Traitement groupe. groupe	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement	Adalimumab 40 mgCS q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement
N	105	107	106	131	131
ACR20					
Mois 3	33%	50% ^{d,*}	52% [*]	24%	50% ^{d,***}
Mois 6	N / A	59%	soixante-quatre%	N / A	60%
Mois douzième	N / A	68%	60%	-	-
ACR50					
Mois 3	dix%	28% ^{e,**}	33% ^{***}	15%	30% ^{e,*}
Mois 6	N / A	38%	42%	N / A	38%
Mois douzième	N / A	45%	41%	-	-
ACR70					
Mois 3	5%	17% ^{e,*}	19% [*]	dix%	17%
Mois 6	N / A	18%	30%	N / A	21%
Mois douzième	N / A	23%	29%	-	-
ΔLEI [†]					
Mois 3	-0,4	-0,8	-1,1 [^]	-0,5	-1,3 [^]
Mois 6	N / A	-1,3	-1,3	N / A	-1,5
Mois douzième	N / A	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSSf -					
Mois 3	-2.0	-3,5	-4.0	-1,9	-5,2 [^]
Mois 6	N / A	-5.2	-5.4	N / A	-6.0

Tofacitinib 5 mg

Mois douzième	N / A	-7.4	-6.1	-	-
PASI75 ^g					
Mois 3	15%	43% d,***	39% ^{**}	14%	21%
Mois 6	N / A	quarante-six%	55%	N / A	34%
Mois douzième	N / A	56%	56%	-	-

* Nominal $p \leq 0,05$; ** Nominal $p < 0,001$; *** Nominal $p < 0,0001$ pour actif

traitement. traitement contre placebo à mois mois 3.

Abréviations : BSA=corps surface. superficie ; superficie ; Δ LEI=changement depuis ligne de base.
imprimer Leeds Enthésite Indice;

Δ DSS = changement par rapport à la valeur initiale du score de gravité de la dactylite ;

ACR20/50/70=Collège américain de Rhumatologie $\geq 20\%$, 50% , 70%

d'amélioration ; csDMARD=modificateur de maladie synthétique conventionnel

médicaments antirhumatismaux; N = nombre de patients randomisés et traités ;

NA=Non applicable, comme données pour le placebo traitement n'est pas disponible

au-delà du 3ème mois en raison d'un placebo avancé au tofacitinib 5 mg deux fois par

jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour ; SC toutes les 2 semaines = par voie sous-

cutanée une fois toutes les 2 semaines ; TNFi=facteur de nécrose tumorale inhibiteur;

PASI=Psoriasis Zone et gravité indice; indice; PASI75= $\geq 75\%$ amélioration amélioration

imprimer PASI.

^{un} Inadéquat réponse. réponse grand à moins d'abord csDMARD exigible grand manque de efficacité et/ou intolérance.

^b Inadéquat réponse. réponse grand un moins d'abord TNFi exigible grand manque de efficacité et/ou intolérance.

^c OPALE AU-DELÀ avait un durée. durée de 6 mois. mois.

^d Réalisé statistique. statistique signification. à l'échelle mondiale à $p \leq 0,05$ par le pré-spécifié abaissement test. test procédure.

^e Atteint une signification statistique au sein de la famille ACR (ACR50 et

ACR70) à $p \leq 0,05$ par pré-spécifié procédure de test abaisseur.

^f Pour patients. patients avec Référence score. score > 0 .

^g Pour patients. patients avec Référence BSA $\geq 3\%$ et PASI > 0 .

Tofacitinib 5 mg deux fois par jour, traité avec des naïfs d'inhibiteurs du TNF et des répondeurs sensibles aux inhibiteurs du TNF. les patients présentaient des taux de réponse ACR20 significativement plus élevés que ceux du placebo au mois 3. L'âge, le sexe, la race, l'activité initiale de la maladie et le sous-type de RP n'ont pas permis d'identifier de différences en réponse au tofacitinib. Le

Tofacitinib 5 mg

nombre de patients présentant une arthrite mutilante ou une atteinte axiale était trop faible pour permettre significative évaluation. Statistiquement significatif.significatif ACR20 réponse.réponse tarifs.tarifs étaient observé. observé avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour dans les deux études dès la semaine 2 (première évaluation post-ligne de base) par rapport à placebo. Dans OPAL BROADEN, la réponse à l'activité minimale de la maladie (MDA) a été obtenue de 26,2 %, 25,5 % et 6,7% de tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement, adalimumab et traité par placebo patients, respectivement (tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement traitement.traitement différence.différence depuis placebo 19,5% [95 % CI : 9.9, 29.1]) à mois mois

3. Dans OPAL BEYOND, la MDA a été atteinte par 22,9 % et 14,5 % de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et patients traités par placebo, respectivement, mais le tofacitinib 5 mg deux fois par jour n'a pas atteint l'effet nominal statistique. statistique signification. (traitement différence.différence depuis placebo 8,4% [95 % CI : -1.0, 17.8] à mois mois 3).

Radiographies réponse.réponse

Dans l'étude OPAL BROADEN, la progression des lésions structurelles des articulations a été évaluée radiographiquement. en utilisant le score total de Sharp modifié (mTSS) modifié par van der Heijde et la proportion de patients avec la progression radiographique (augmentation du mTSS par rapport à la valeur initiale supérieure à 0,5) a été évaluée au mois 12.au mois 12, 96 % et 98 % des patients recevant 5 mg de tofacitinib deux fois par jour et 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, respectivement, n'a pas eu de progression radiographique (augmentation du mTSS depuis ligne de base. moins.moins charbon ou égal grand 0,5).

Physique fonction et liés à la santé qualité de la vie.la vie

Amélioration imprimer physique. physique en fonctionnement était mesuré par le HAQ-DI. Les patients recevoir tofacitinib

Tofacitinib 5 mg

La dose de 5 mg deux fois par jour a démontré une plus grande amélioration ($p \leq 0,05$) du fonctionnement physique par rapport à la valeur initiale. par rapport grand placebo à mois mois 3 (voir Tableau 18).

Tableau 18 : Modification par rapport à la valeur initiale du HAQ-DI dans les études sur le PSA OPAL BROADEN et OPALAU-DELA

	Moins carrés signifier changer.changer depuis ligne de base. imprimer HAQ-DI				
	DMARD synthétique conventionnel inadéquat répondeurs ^{un} (naïf de TNFi)			TNFi inadéquat répondeurs ^b	
	OPALE ELARGIR			OPALE AU-DELA	
Traitement groupe. groupe	Placebo	Tofacitinib 5 mgdeux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement	Adalimumab 40 mgCS q2W	Placebo	Tofacitinib 5 mgdeux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement
N	104	107	106	131	129
Mois 3	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
Mois 6	N / A	-0,45	-0,43	N / A	-0,44
Mois douzième	N / A	-0,54	-0,45	N / A	N / A

* Nominal $p \leq 0,05$; *** Nominal $p < 0,0001$ pour actif traitement.traitement contre contre placebo à mois mois 3.

Abréviations : DMARD = médicament antirhumatismal modificateur de la maladie ; HAQ-DI=Questionnaire d'évaluation de la santéInvalidité Indice; N=total numéro.numéro de patients. patients imprimer le statistique. statistique analyser; analyser; CS q2w = sous-cutané une fois. une fois chaque. chaque 2 semaines; TNFi=tumeur nécrose facteur. facteur inhibiteur.

^{un} Réponse inadéquate à au moins un DMARD synthétique conventionnel (csDMARD) en raison d'un manque d'efficacitéet/ou intolérance.

^b Inadéquat réponse.réponse grand un moins un TNF inhibiteur (TNFi) exigible grand manque de efficacité et/ou intolérance.

^c Réalisé statistique. statistique signification. à l'échelle mondiale à $p \leq 0,05$ par le pré-spécifié abaissement test. test procédure.

Le taux de répondeurs HAQ-DI (réponse définie comme ayant diminué par

Tofacitinib 5 mg

rapport à la ligne de base $\geq 0,35$) au mois de mars dans les études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND étaient respectivement de 53 % et 50 % chez les patients Recevoir du tofacitinib 5 mg deux fois par jour, 31 % et 28 %, respectivement, chez les patients recevant un placebo, et 53 % chez les patients recevant 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines (OPAL BROADEN seulement).

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée par le SF-36v2, la fatigue a été évaluée par le FACIT-F. Les patients le fait de recevoir 5 mg de tofacitinib deux fois par jour a démontré une plus grande amélioration par rapport à l'inclusion par rapport à Placebo dans le domaine de fonctionnement physique du SF-36v2, résumé des composants physiques du SF-36v2 score et les scores FACIT-F en mars dans les études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND (valeur nominale $p \leq 0,05$). Les améliorations par rapport à la ligne de base dans SF-36v2 et FACIT-F ont été maintenues jusqu'en juin (OPALE ÉLARGIR et OPALE AU-DELÀ) et Décembre (OPALE ÉLARGIR).

Les patients recevant 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ont démontré une amélioration plus importante de la douleur arthritique (comme mesuré sur un 0-100 visuel analogique. analogique échelle) depuis ligne de base. à semaine 2 (d'abord après la ligne de base évaluation) jusqu'au mois de mars par rapport au placebo dans les études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND (valeur nominale $p \leq 0,05$).

Ankylosante spondylarthrite

Le programme de développement clinique du tofacitinib visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité comprenait un essai de confirmation contrôlé par placebo (étude AS-I). L'étude AS-I a été randomisée, en double aveugle, contrôlé par placebo, 48 semaines traitement. traitement clinique. clinique étudier. étudier imprimer 269 adulte patients. patients OMS avait un

Tofacitinib 5 mg

inadéquat

réponse (réponse clinique inadéquate ou intolérance) à au moins 2 AINS. Les patients ont été randomisés et traité avec 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou un placebo pendant 16 semaines de traitement en aveugle, puis tous ont été avancés vers le tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant 32 semaines supplémentaires. Les patients avaient une maladie active tel que défini à la fois par l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI) et par les maux de dos score (question 2 BASDAI) supérieur ou égal à 4 malgré un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), corticostéroïdes ou DMARD thérapie.

Environ 7 % et 21 % des patients prenaient respectivement du méthotrexate ou de la sulfasalazine en concomitance, entre le départ et la semaine 16. Les patients ont été autorisés à recevoir une faible dose stable de corticostéroïdes oraux (8,6 % reçus) et/ou AINS (81,8 % reçus) entre le départ et la semaine 48. Vingt-deux pour cent des patients ont eu une réponse inadéquate à 1 ou 2 anti-TNF. Le critère d'évaluation principal était d'évaluer la proportion de patients atteints d'un ASAS20 réponse. Réponse à Semaine 16.

Clinique réponse

Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations plus importantes de l'ASAS20 et Réponses ASAS40 par rapport au placebo à la semaine 16 (Tableau 19). Les réponses ont été maintenues depuis la semaine 16 à travers la semaine 48. Les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois, deux fois quotidiennement.

Tableau 19 : ASAS20 et ASAS40 Réponses à Semaine 16, Étude COMME-Je

	Placebo (N=136)	Tofacitinib 5 mg Deux fois par jour (N=133)	Différence avec le placebo (95 % CI)
ASAS20 réponse*, %	29	56	27 (16, 38)**
ASAS40 réponse*, %	13	41	28 (18, 38)**

* taper je contrôlé par les erreurs.

** p < 0,0001.

L'efficacité du tofacitinib a été démontrée chez les répondeurs naïfs de bDMARD et inadéquats au TNF.(IR)/bDMARD expérimenté (non IR) patients. patients (Tableau 20).

Tableau 20. ASAS20 _ et ASAS40 Réponses (%) par Traitement Histoire à Semaine 16, Étude COMME-Je

Avant Traitement Histoire	Efficacité Point de terminaison					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg Deux fois Tous les jours N	Différence du Placebo (95 % CI)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg Deux fois Tous les jours N	Différence du Placebo (95 % CI)
bDMARD-Naïf	105	102	28 (15, 41)	105	102	trente et un (19, 43)
TNFi-IR ou bDMARD Utiliser (Non IR)	trente et un	trente et un	23 (d'abord, 44)	trente et un	trente et un	19 (2, 37)

ASAS20 = Une amélioration par rapport à la ligne de base ≥ 20 % et une augmentation ≥ 1 unité dans au moins 3 domaines sur une échelle de 0 à 10, et non détérioration de $\geq 20\%$ et $\geq$ d'abord

Tofacitinib 5 mg

unité. unité imprimer le restant. domaine ; domaine ; ASAS40 = Un amélioration amélioration depuis Référence $\geq 40\%$ et ≥ 2 unités dans au moins 3 domaines sur une échelle de 0 à 10 et aucune aggravation dans le domaine restant ; bDMARD = biologiquement médicament antirhumatismal modificateur de la maladie ; IC = intervalle de confiance ; Non-IR = réponse non inadéquate ; TNFi-IR = tumeur réponse inadéquate à l'inhibiteur du facteur de nécrose.

Les améliorations des composants de la réponse ASAS et d'autres mesures de l'activité de la maladie étaient plus haut imprimer tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement par rapport grand placebo à Semaine 16 comme montré imprimer Tableau 21.

Les améliorations se sont maintenues de la semaine 16 à la semaine 48 chez les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Tableau 21 : ASAS Composants et Autre Mesures de Maladie Activité à Semaine 16, Étude COMME-Je

	Placebo (N=136)		Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N=133)		
	Référence (significatif)	Semaine 16 (changement LSM depuis Base de référence)	Référence (significatif)	Semaine 16 (changement LSM depuis Base de référence)	Différence du Placebo (95 % CI)
ASAS Composants					
– Patient Mondial Évaluation de Maladie Activité (0-10) ^{une, *}	7.0	-0,9	6.9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1.05)**
– Total spinal douleur.	6.9	-1,0	6.9	-2,6	-1,6

Tofacitinib 5 mg

douleur (0-10) ^{une, *}					(-2.10, -1.14)**
- BASFI (0-10) ^{b, *}	5.9	-0,8	5.8	-2.0	-1,2 (-1,66, -0,80)**
- Inflammation (0-10) ^{c, *}	6.8	-1,0	6.6	-2,7	-1,7 (-2,18, -1,25)**
BASDAI Note ^d	6.5	-1.1	6.4	-2,6	-1,4 (-1,88, -1.00)**
BASMIle ^{e, *}	4.4	-0,1	4.5	-0,6	-0,5 (-0,67, -0,37)**
hsCRP ^{f, *} (mg/dL)	1.8	-0,1	1.6	-1.1	-1,0 (-1,20, -0,72)**
ASDAScrp ^{g, *}	3.9	-0,4	3.8	-1,4	-1,0 (-1,16, -0,79)**

* taper je contrôlé par les erreurs.

** p < 0,0001.

^{un} Mesuré sur un note numérique échelle. avec 0 = pas actif ou Non douleur, dix = très actif ou la plupart la plupart sévère.sévère douleur.

^b Bain Ankylosante Spondylarthrite Fonctionnel Indice mesuré sur un numérique note. échelle. avec 0 = facile Facile et dix = Impossible impossible.

^c Inflammation est le signifier de deux, deux rapporté par le patient rigidité. auto-évaluations imprimer BASDAI.

^d Bain Ankylosante Spondylarthrite Maladie Activité Indice total. total score.

^e Bain Ankylosante Spondylarthrite Métrologie Indice.

^f Haut sensibilité C-réactif la protéine.

^g Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante avec

protéine C-réactive.LSM = moins carrés signifier

Autre liés à la santé résultats

Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu de plus grandes améliorations par rapport aux valeurs initiales. Qualité de vie de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) (-4,0 vs -2,0) et évaluation fonctionnelle des maladies chroniques Traitement de la maladie - Fatigue (FACIT-F) Score total (6,5 vs 3,1) par rapport aux patients traités par placebo à Semaine 16 (p <0,001). Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des résultats systématiquement plus élevés améliorations par rapport à la ligne de base dans l'enquête abrégée sur la santé version 2 (SF-36v2), physique Composant Résumé (pièces) domaine par rapport grand traité par placebo

patients. patients à Semaine 16.

Ulcératif colite

L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de tofacitinib pour le traitement des patients adultes atteints de RCH active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique ≥ 2 et rectal) sous-score hémorragique ≥ 1) ont été évalués dans 3 études multicentriques, en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo. études : 2 études d'induction identiques (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2) suivies de 1 étude de maintenance (OCTAVE Sustain). Les patients inscrits avaient échoué à au moins un traitement conventionnel, y compris les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou un inhibiteur du TNF. Des doses stables concomitantes de Les aminosalicyles oraux et les corticostéroïdes (prednisone ou dose quotidienne équivalente allant jusqu'à 25 mg) ont été permis avec cône de corticostéroïdes grand cesser mandaté dans 15 semaines de entrer.entrer le étude d'entretien. Le tofacitinib a été administré en monothérapie (c'est-à-dire sans utilisation concomitante de produits biologiques et immunosuppresseurs) pour UC.

Le tableau 22 fournit des informations supplémentaires concernant la conception de l'étude pertinente et la population.caractéristiques.

Tableau 22 : Études cliniques de phase 3 portant sur le tofacitinib à des doses de 5 mg et 10 mg deux fois par jour chez des patients atteints de UC

	OCTAVE Induction d'abord	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Soutenir
Groupes de traitement (randomisation rapport)	Tofacitinib 10 mgdeux fois par jour placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mgdeux fois par jour placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour Tofacitinib 10

Tofacitinib 5 mg

			mgdeux fois par jour placebo (1:1:1)
Nombre de patients inscrit	598	541	593
Etude durée.durée	8 semaines semaines	8 semaines semaines	52 semaines semaines
Efficacité primaire point de terminaison. point de terminaison	Remise	Remise	Remise
Clé secondaire efficacité points de terminaison	Amélioration de aspect endoscopique de le muqueuse	Amélioration de aspect endoscopique de le muqueuse	Amélioration de l'endoscopie apparence. de le muqueuse Corticothérapie soutenueremise gratuite parmi patients. patients imprimer remise à ligne de base.
Avant TNFi échec	51,3%	52,1%	44,7%
Corticostéroïd es antérieurs échec	74,9%	71,3%	75,0%
Avant immunosuppre sreuréchec	74,1%	69,5%	69,6%
Référence corticostéroï des utiliser	45,5%	46,8%	50,3%

Abréviations : TNFi=tumeur nécrose facteur. facteur inhibiteur; UC = ulcéreuse colite.

De plus, la sécurité et l'efficacité du tofacitinib ont été évaluées dans une étude d'extension ouverte à long terme. (OCTAVE Ouverte). Patients ayant terminé 1 des études d'induction (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) mais n'a pas obtenu de réponse clinique ou les patients ont terminé ou se sont retirés

précoces en raison d'un échec thérapeutique dans l'étude d'entretien (OCTAVE Sustain) étaient éligibles à OCTAVE Ouvrir. Patients d'OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2 qui n'ont pas obtenu d'atteinte clinique réponse. réponse après 8 semaines semaines imprimer OCTAVE Ouvrir étaient grand beige cesser depuis OCTAVE Ouvrir.

Corticostéroïdes dégressif était aussi requis. obligatoire sur entrée. entrée dans OCTAVE Ouvrir.

Induction efficacité données. données (OCTAVE Induction d'abord et OCTAVE Induction 2)

Le critère d'évaluation principal des études OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2 était la proportion de patients en rémission à la semaine 8, et le critère d'évaluation secondaire clé était la proportion de patients avec amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 8. La rémission a été définie comme un rémission (un score Mayo total ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) et un sous-score de saignement rectal de 0. Amélioration de endoscopique apparence. de la muqueuse était défini. défini comme endoscopie sous-score de 0 ou d'abord.

Une proportion significativement plus élevée de patients traités par tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été atteinte. rémission, amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse et réponse clinique à la semaine 8 par rapport grand placebo imprimer les deux. les deux études, comme montré imprimer Tableau 23.

Les résultats d'efficacité basés sur les lectures endoscopiques sur les sites d'étude étaient cohérents avec les résultats basé. basé sur le central. central endoscopie lectures.

Tableau 23 : Proportion de patients atteignant les critères d'efficacité à la semaine 8 (étude d'induction OCTAVE étudiant d'abord et OCTAVE induction étudiant 2)

	OCTAVE induction étudiant d'abord			
	Central endoscopie lire		Locale endoscopie lire	
Point de terminaison	Placebo	Tofacitinib 10mg deux fois. deux fois quotidiennement.	Placebo	Tofacitinib 10mg deux fois. deux fois quotidiennement.
	N=12	N=476	N=122	N=476
Remise ^{d'un}	8,2%	18,5% [†]	11,5%	24,8 % [†]
Amélioration de l'endoscopie apparence. de le muqueuse ^B	15,6 %	31,3 % [†]	23,0%	42,4%*
Normalisation de endoscopique apparence. de le muqueuse ^c	1,6%	6,7% [†]	2,5%	10,9 % [†]
Clinique réponse ^d	32,8 %	59,9%*	34,4%	60,7%*
	OCTAVE induction étudiant 2			
	Central endoscopie lire		Locale endoscopie lire	
Point de terminaison	Placebo	Tofacitinib 10mg deux fois. deux fois quotidiennement.	Placebo	Tofacitinib 10mg deux fois. deux fois quotidiennement.
	N=11	N=429	N=112	N=429
Remise ^{d'un}	3,6%	16,6 % [†]	5,4%	20,7 % [†]
Amélioration de l'endoscopie apparence. de le	11,6 %	28,4 % [†]	15,2%	36,4%*

Tofacitinib 5 mg

muqueuse ^B				
Normalisation de l'endoscopie apparence. de le muqueuse ^C	1,8%	7,0 % [‡]	0,0%	9,1 % [‡]
Clinique réponse ^d	28,6 %	55,0%*	29,5%	58,0%*

*p<0,0001 ; †p<0,001 ; ‡p<0,05.

N=nombre de patients. patients imprimer le analyse analyse ensemble.

un. Critère principal : La rémission a été définie comme une rémission clinique (un score Mayo ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) et sous-score de saignement rectal de 0.

b. Clé secondaire.seconde point final : Amélioration de endoscopique apparence. de la muqueuse était défini. défini comme Mayo endoscopiesous-score de 0 (maladie normale ou inactive) ou 1 (érythème, diminution du schéma vasculaire).

c. Normalisation de endoscopique apparence. de le muqueuse était défini. défini comme un Mayo endoscopique sous-score de 0.

d. La réponse clinique a été définie comme une diminution par rapport à la valeur initiale du score Mayo de ≥ 3 points et ≥ 30 %, avec un accompagnant diminuer dans le sous-score pour rectale saignement de ≥ d'abord pointer ou absolu sous-score pour rectal saignement de 0 ou d'abord.

Dans les deux sous-groupes de patients avec ou sans échec antérieur aux anti-TNF, une plus grande proportion de les patients traités avec 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ont obtenu une rémission et une amélioration des résultats endoscopiques aspect de la muqueuse à la semaine 8 par rapport au placebo. Cette différence de traitement était cohérente entre.entre le 2 sous-groupes (Tableau 24).

Tableau 24. Proportion de patients répondant aux critères d'efficacité primaires et secondaires clés à semaine 8 par sous-groupes de traitement par inhibiteurs du TNF (étude d'induction OCTAVE 1 et OCTAVE induction étudier.étudier 2, central. central

Tofacitinib 5 mg

endoscopie lire)

OCTAVE induction étudier.étudier d'abord		
Point de terminaison	Place bo N=12 2	Tofacitinib dix mg deux fois par jour N=476
Remise ^{d'un}		
Avec avant TNF inhibiteur échec	1,6 % (1/6 4)	11,1 % (27/2 43)
sans avant TNF inhibiteur échec ^b	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Amélioration de endoscopique apparence. de le muqueuse ^c		
Avec avant TNF inhibiteur échec	6,3 % (4/6 4)	22,6 % (55/2 43)
sans avant TNF inhibiteur échec ^b	25,9 % (15/ 58)	40,3 % (94/2 33)
OCTAVE induction étudier.étudier 2		
Point de terminaison	Place bo N=11 2	Tofacitinib 10 mgdeux fois. deux fois quotidiennem ent. quotidiennem ent N=429
Remise ^{d'un}		
Avec avant TNF inhibiteur échec	0,0 % (0/6 0)	11,7 % (26/2 22)
sans avant TNF inhibiteur échec ^b	7,7 % (4/5 2)	21,7% (45/207)
Amélioration de endoscopique apparence. de le muqueuse ^c		
Avec avant TNF inhibiteur échec	6,7 % (4/6 0)	21,6 % (48/2 22)
sans avant TNF inhibiteur échec ^b	17,3 % (9/5 2)	35,7 % (74/2 07)

TNF = tumeur nécrose facteur; facteur; N=nombre de patients. patients imprimer le analyse analyse ensemble.

Tofacitinib 5 mg

- un. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score Mayo ≤ 2 sans sous-score individuel > 1) et un saignement rectal.sous-score de 0.
- b. Patients naïfs d'inhibiteurs du TNF inclus
- c. Amélioration de endoscopique apparence de le muqueuse était défini. défini comme Mayo endoscopie sous-score de 0 (normal ou maladie inactive) ou 1 (érythème, diminution du schéma vasculaire).

Dès la semaine 2, la première visite d'étude programmée, et à chaque visite par la suite, des Des différences ont été observées entre le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le placebo en termes de changement par rapport à ligne de base. imprimer rectal saignement et tabouret. tabouret fréquence, fréquence et partiel. partiel Mayo score.

Entretien (OCTAVE Soutenir)

Les patients OMS terminé. terminé 8 semaines semaines imprimer d'abord de le induction études et atteint. clinique.clinique réponse.réponse étaient re-randomisé dans OCTAVE Sustain ; 179 patients sur 593 (30,2 %) étaient en rémission au départ de OCTAVE Soutenir.

Le critère d'évaluation principal de l'étude OCTAVE Sustain était la proportion de patients en rémission à la semaine 52. Les 2 critères d'évaluation secondaires clés étaient la proportion de patients présentant une amélioration des résultats endoscopiques. apparition à la semaine 52 et la proportion de patients présentant une rémission soutenue sans corticostéroïdes à la semaine 52.les deux. les deux semaine 24 et semaine 52 parmi patients. patients imprimer remise à ligne de base. de OCTAVE Soutenir.

UN significatif plus grand. proportion. proportion de patients. patients imprimer les deux. les deux le tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement et tofacitinib Les groupes de traitement à 10 mg deux fois par jour ont atteint les critères d'évaluation suivants à la semaine 52 par rapport au Placebo : rémission, amélioration de l'aspect

Tofacitinib 5 mg

endoscopique de la muqueuse, normalisation de aspect endoscopique de la muqueuse, maintien de la réponse clinique, rémission chez les patients en rémission au départ et rémission soutenue sans corticostéroïdes à la semaine 24 et à la semaine 52 parmis patients. patients imprimer remise à ligne de base comme montré imprimer Tableau 25.

Tableau 25 : Proportion de patients. patients réunion.réunion efficacité points de terminaison à semaine 52 (OCTAVE soutenir)

Point de terminaison	Central endoscopie lire			Locale endoscopie lire		
	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N=198	Tofacitinib 10 mg deux fois quotidien N=197	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N=198	Tofacitinib 10 mg deux fois quotidien N=197
Remise d'un	11,1%	34,3%*	40,6%*	13,1%	39,4%*	47,7%*
Amélioration de endoscopique apparence. de le muqueuse ^B	13,1%	37,4%*	45,7%*	15,7%	44,9%*	53,8%*
Normalisation de endoscopique	4,0%	14,6%*	16,8%*	5,6%	22,2%*	29,4%*

Tofacitinib 5 mg

apparition du muqueuse ^c						
La maintenance de clinique clinique réponse ^d	20,2%	51,5%*	61,9%*	20,7%	51,0%*	61,4%*
Remise parmi patients. patients imprimer remise à ligne de base ^{a,f}	10,2%	46,2%*	56,4%*	11,9%	50,8%*	65,5%*
Soutenu sans corticostéroïd esrémission aux deux semaine 24 et semaine 52 parmi patients. patients imprimer remise à ligne de base ^{e,f}	5,1%	35,4%*	47,3%*	11,9%	47,7%*	58,2%*
Sans corticostéroïdes rémission parmi patients. patients prise corticostéroï des à ligne de base ^{a,g}	10,9%	27,7 % †	27,6 % †	13,9%	32,7 % †	31,0 % [†]

*p<0,0001 ; **p<0,001 ; †p<0,05 pour le

tofacitinib versus placebo. N=nombre de patients.

patients dans le ensemble d'analyse.

un. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score Mayo ≤ 2 sans sous-score

Tofacitinib 5 mg

- individuel > 1) et un saignement rectal.sous-score de 0.
- b. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse a été définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 (normal ou inactif maladie) ou 1 (érythème, diminution du schéma vasculaire).
 - c. Normalisation de endoscopique apparence. de le muqueuse était défini. défini comme un Mayo endoscopique sous-score de 0.
 - d. Le maintien de la réponse clinique a été défini par une diminution par rapport à l'étude d'induction (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) score Mayo initial ≥ 3 points et $\geq 30\%$, accompagné d'une diminution du saignement rectal sous-score ≥ 1 point ou sous-score de saignement rectal de 0 ou 1. Les patients devaient présenter une réponse clinique au départ de l'étude. entretien étude OCTAVE Soutenir.
 - e. Soutenu une rémission sans corticostéroïdes était défini comme étant en rémission et ne prenant pas de corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines avant au visiter.visiter aux deux semaine 24 et des semaines 52.
 - f. N=59 pour placebo N=65 pour tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois tous les jours, N=55 pour tofacitinib 10mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.
 - g. N=101 pour placebo N=101 pour tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois tous les jours, N=87 pour tofacitinib dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Dans les deux sous-groupes de patients avec ou sans échec antérieur aux anti-TNF, une plus grande proportion de Les patients traités avec 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ont atteint l'objectif critères d'évaluation suivants à la semaine 52 d'OCTAVE Sustain par rapport au placebo : rémission, amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse ou d'une rémission soutenue sans corticostéroïdes aux deux semaines 24 et la semaine 52 chez les patients en rémission au départ (Tableau 26). Cette différence de traitement par rapport à Le placebo était similaire entre le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans le groupe sous-groupe de patients sans échec antérieur aux inhibiteurs du TNF. Dans le sous-groupe de patients ayant déjà eu un TNF échec de l'inhibiteur, la différence observée entre le traitement et le placebo était numériquement plus grande pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport au tofacitinib 5 mg deux fois par jour de 9,7 à 16,7 points de pourcentage sur l'ensemble le primaire.primaire et clé secondaire.secondaire points finaux.

Tableau 26 : Proportion de patients répondant aux critères d'efficacité primaires et secondaires clés à semaine 52 par sous-groupe de traitement par inhibiteur du TNF (OCTAVE sustain, endoscopie centralelire)

Point de terminaison	Placebo N=198	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N=198	Tofacitinib 10mg deux fois quotidiennement N=197
Remise d'un			
Avec avant TNF inhibiteur échec	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
sans avant TNF inhibiteur échec ^b	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)
Amélioration de endoscopique apparence. de le muqueuse^c			
Avec avant TNF inhibiteur échec	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)
sans avant TNF inhibiteur échec ^b	15/109 (13,8%)	49/115 (42,6%)	53/104 (51,0%)
Rémission soutenue sans corticostéroïdes à la semaine 24 et à la semaine 52 chez les patients en rémission à ligne de base^d			
Avec avant TNF inhibiteur échec	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
sans avant TNF inhibiteur échec ^b	2/38	19/47	19/37

Tofacitinib 5 mg

	(5,3%)	(40,4%)	(51,4%)
--	--------	---------	---------

TNF = tumeur nécrose facteur; facteur; N=nombre de patients. patients imprimer le analyse analyse ensemble.

un. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score Mayo ≤ 2 sans sous-score

individuel > 1) et un saignement rectal.sous-score de 0.

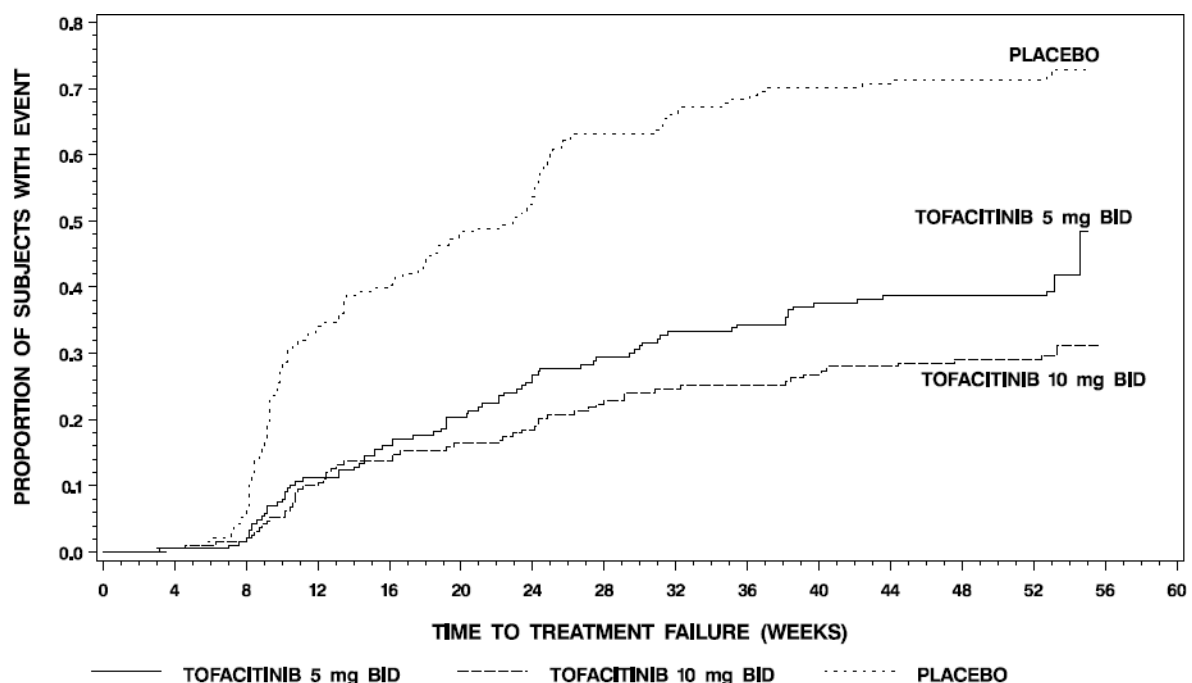
b. Inclus les patients naïfs d'inhibiteurs du TNF.

c. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse a été définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou 1 (érythème, diminution du schéma vasculaire).

d. Une rémission prolongée sans corticostéroïdes était définie comme étant en rémission et ne prenant pas de corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines avant au visiter.visiter aux deux semaine 24 et des semaines 52.

La proportion de patients des deux groupes tofacitinib ayant connu un échec thérapeutique était inférieure à celle des patients des deux groupes tofacitinib. Placebo à chaque instant dès la semaine 8, premier instant où l'échec du traitement a été évalué, comme montré imprimer Figure 2.

Figure 2. Il est temps de traiter l'échec dans l'étude de maintenance OCTAVE sustain (Kaplan-Meier Courbes)



$p < 0,0001$ pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour versus placebo. $p < 0,0001$ pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour versus placebo. BID = deux fois quotidiennement.

Tofacitinib 5 mg

L'échec du traitement a été défini comme une augmentation du score Mayo ≥ 3 points par rapport à l'inclusion dans l'étude d'entretien, accompagnée d'une augmentation du sous-score de saignement rectal de ≥ 1 point et une augmentation du sous-score endoscopique de ≥ 1 point donnant un score absolu endoscopique sous-score de ≥ 2 après un minimum. minimum traitement. traitement de 8 semaines semaines dans l'étude.

Liés à la santé et qualité de la vie. la vie résultats

Le tofacitinib à la dose de 10 mg deux fois par jour a démontré une plus grande amélioration par rapport au départ par rapport au placebo imprimer physique. physique composant résumé. résumé (pièces) et mental. mental composant résumé. résumé (MCS) partitions, partitions et imprimer tous 8 domaines du SF-36 dans les études d'induction (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Dans le étude d'entretien (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour a démontré un plus grand maintien de l'amélioration par rapport au placebo dans les scores PCS et MCS, et imprimer tous les 8 domaines. domaines de le SF-36 À la semaine 24 et semaine 52.

Tofacitinib dix mg deux fois démonstration quotidienne une plus grande amélioration à partir de la ligne de base par rapport au placebo à la semaine 8 dans le total et les 4 scores de domaine du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ) (symptômes intestinaux, fonction systémique, fonction émotionnelle et fonction sociale) lors de l'induction études (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Dans l'étude de maintenance (OCTAVE Sustain), le tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou le tofacitinib 10 mg deux fois par jour ont démontré un meilleur maintien du amélioration par rapport au placebo des scores totaux et des 4 domaines de l'IBDQ à la semaine 24 et semaine 52.

Des améliorations ont également été observées dans l'EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) et dans divers domaines du Questionnaire sur la productivité au travail et les déficiences d'activité (WPAI-UC) en phase d'initiation et

entretien études par rapport grand placebo.

Étiquette ouverte extension étudier.étudier (OCTAVE Ouvrir)

Patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique dans l'une des études d'induction (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) après 8 semaines de tofacitinib 10 mg deux fois par jour ont été autorisés à entrer dans un étiquette ouverte extension étudier.étudier (OCTAVE Ouvrir). Après un supplémentaire. supplémentaire 8 semaines semaines de tofacitinib dix mg deux fois. deux fois

quotidiennement dans l'étude OCTAVE Open, 53 % (154/293) des patients ont obtenu une réponse clinique et 14 % (42/293) des patients atteint. remise. Patients ayant obtenu une réponse clinique dans l'une des études d'induction (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour mais a connu un échec thérapeutique après leur la dose a été réduite à 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou après une interruption du traitement dans OCTAVE Sustain (c'est-à-dire randomisés pour recevoir un placebo) ont vu leur dose augmentée à 10 mg de tofacitinib deux fois par jour dans OCTAVE Ouverte. Après 8 semaines de traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans OCTAVE Open, la rémission a été atteint chez 35 % (20/58) des patients ayant reçu 5 mg de tofacitinib deux fois par jour dans le cadre du programme OCTAVE Sustain et 40 % (40/99) des patients ayant subi une interruption du traitement dans OCTAVE Sustain. En décembre à OCTAVE Open, 52% (25/48) et 45% (37/83) de ces patients. patients atteint. remise, respectivement.

De plus, au 12e mois de l'étude OCTAVE Open, 74 % (48/65) des patients ayant obtenu une rémission à la fin de l'étude OCTAVE Maintenir soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 10 mg deux fois quotidiennement. quotidiennement est resté imprimer remise alors que recevoir tofacitinib 5 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Pédiatrique population.population

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec tofacitinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique chez d'autres types plus rares de mineurs idiopathique arthrite et imprimer ulcéreux colite (voir section.section 4.2 pour informations.informations sur pédiatrique utiliser).

Polyarticulaire juvénile. juvénile idiopathique arthrite et juvénile. juvénile PSA

Le programme de phase 3 du tofacitinib pour l'AJI nécessite la réalisation d'un essai de phase 3 terminé (étude JIA-I [A3921104]) et un essai d'extension à long terme (LTE) en cours (A3921145). Dans ces études, le Les sous-groupes d'AJI suivants ont été inclus : patients atteints de polyarthrite RF+ ou RF-, oligoarthrite, AJI systémique avec arthrite active et aucun symptôme systémique actuel (appelée AJIp) ensemble de données) et deux sous-groupes distincts de patients atteints de RP juvénile et d'arthrite liée à l'enthésite (ÈRE). Cependant, la population d'efficacité de l'AJIp ne comprend que les sous-groupes avec RF+ ou RF-. polyarthrite ou oligoarthrite étendue; des résultats non concluants ont été observés dans le sous-groupe de patients avec AJI systémique avec arthrite active et aucun symptôme systémique actuel. Patients atteints de RP juvénile sont inclus comme séparé. séparé efficacité groupe. ÈRE patients. patients sont pas inclus imprimer le efficacité analyse.

Tous les patients éligibles à l'étude JIA-I ont reçu en ouvert des comprimés pelliculés de tofacitinib à 5 mg deux fois par jour.ou solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour pendant 18 semaines (phase de rodage) ; patients. patients qui ont obtenu au moins une réponse JIA ACR30 à la fin de la phase ouverte ont été randomisés (1:1) grand soit.soit actif tofacitinib 5 mg pelliculé comprimés ou tofacitinib oral solution, ou placebo imprimer le

Tofacitinib 5 mg

Phase de 26 semaines en double aveugle, contrôlée par placebo. Patients n'ayant pas obtenu de réponse JIA ACR30 à la fin de la phase préliminaire ouverte ou qui ont connu un seul épisode de poussée de la maladie à tout moment ont été retirés de l'étude. Au total, 225 patients ont été inscrits dans la phase préliminaire ouverte. Parmi eux, 173 (76,9 %) patients étaient éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle pour recevoir soit tofacitinib actif 5 mg comprimés pelliculés ou tofacitinib solution buvable équivalent en fonction du poids deux fois quotidiennement. quotidiennement (n=88) ou placebo (n = 85). Là étaient 58 (65,9%) patients. patients imprimer le tofacitinib groupe. groupe et 58 (68,2 %) patients du groupe placebo ont pris du MTX pendant la phase en double aveugle, qui a été permis mais pas requis. obligatoire par le protocole.

Il y avait 133 patients atteints d'AJIp [polyarthrite RF+ ou RF- et oligoarthritis étendue] et 15 avec PSA juvénile randomisé dans la phase en double aveugle de l'étude et inclus dans les analyses d'efficacité présenté ci-dessous.

Panneaux et symptômes symptômes

Une proportion significativement plus faible de patients atteints d'AJIp dans l'étude JIA-I traités par tofacitinib 5 mg comprimés pelliculés deux fois par jour ou solution buvable de tofacitinib équivalent en fonction du poids deux fois par jour Semaine 44 par rapport aux patients traités par placebo. Une proportion significativement plus élevée de patients avec AJIp traité avec tofacitinib 5 mg comprimés pelliculés ou solution buvable de tofacitinib atteint AJI ACR30, 50, et 70 réponses. réponses par rapport grand patients. patients traité avec placebo à Semaine 44 (Tableau 27).

Tofacitinib 5 mg

Le occurrence.occurrence de maladie éclat et JIA ACR30/50/70 les résultats étaient favorable à tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans les catégories RF+ polyarthrite, RF-polyarthrite, les sous-types d'oligoarthrite et d'AJI jPsA et étaient cohérents avec ceux de la population globale étudiée. L'occurrence de maladie fusée éclairante et AJI Résultats ACR30/50/70 étaient favorable à tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo pour les patients atteints d'AJIp ayant reçu 5 mg de tofacitinib deux fois par jour avec utilisation concomitante de MTX le jour 1 [n = 101 (76 %)] et ceux qui recevaient du tofacitinib en monothérapie [n = 32 (24%)]. De plus, la survenue de poussées de maladie et les résultats JIA ACR30/50/70 étaient également favorables.au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo pour les patients atteints d'AJIp ayant déjà eu un DMARDb expérience.expérience [n=39 (29%)] et ceux OMS étaient bDMARD naïf [n=94 (71%)].

Dans l'étude JIA-I menée à la semaine 2 de la phase préliminaire ouverte, la réponse JIA ACR30 chez les patients atteints de pJIA était 45,03%.

Tableau 27 : Critères d'évaluation d'efficacité principaux et secondaires chez les patients atteints d'AJIp à la semaine 44* dans l'étude JIA-I (toutes les valeurs p <0,05)

Critère d'évaluation principal (Taper je erreur. erreur contrôlé)	Traitement groupe. groupe	Occurrence taux. taux	Différence (%) par rapport à placebo (95 % CI)
Occurrence de maladie fusée éclairante	Tofacitinib 5 mg Deux fois par jour (N=67)	28%	-24,7 (-40,8, -8.5)
	Place bo (N=66)	53%	
Critères secondaires (Taper je erreur. erreur)	Traitement groupe.	Répons e taux.	Différence (%) par rapport à placebo (95 %

Tofacitinib 5 mg

contrôlé)	groupe	taux	CI)
AJI ACR30	Tofacitinib 5 mg Deux fois par jour (N=67)	72%	24,7 (8h50, 40.8)
	Placebo (N=66)	47%	
AJI ACR50	Tofacitinib 5 mg Deux fois Tous les jours (N=67)	soixante-sept%	20.2 (3,72, 36.7)
	Placebo (N=66)	47%	
AJI ACR70	Tofacitinib 5 mg Deux fois par jour (N=67)	55%	17.4 (0,65, 34,0)
	Placebo (N=66)	38%	
Critère secondaire (Taper le double aveugle Référence dans CHAQ Invalidité Indice)	Traitement groupe. groupe	LS signifier (SEM)	Différence avec le placebo (95 % CI)
Changement depuis le double aveugle Référence dans CHAQ Invalidité Indice	Tofacitinib 5 mg Deux fois par jour (N=67 ; n=46)	-0,11 (0,04)	-0,11 (-0,22, -0,01)
	Placebo (N=66 ; n=31)	0,00 (0,04)	

ACR = Collège américain de rhumatologie ; CHAQ = questionnaire d'évaluation de la santé des enfants ; IC = confiance intervalle; LS = moindres carrés ; n = nombre de patients observés lors de la visite ; N = nombre total de patients ; JIA =juvénile. juvénile arthrite idiopathique ; MEB = standard erreur de la moyenne

* Le 26 semaines double aveugle phase.phase est depuis Semaine 18 à travers Semaine 44 sur et après randomisation jour.

Les critères d'évaluation contrôlés par les erreurs de type I sont testés dans cet ordre :

Disease Flare, JIA ACR50, JIA ACR30, JIA ACR70,CHAQ Invalidité Indice.

Dans la phase en double aveugle, chacune des composantes de la réponse JIA ACR a montré une plus grande amélioration par rapport à la ligne de base en ouvert (jour 1) à la semaine 24 et à la semaine 44 pour les patients atteints d'AJIp traité avec une solution buvable de tofacitinib dosée à raison de 5 mg deux fois par jour ou un équivalent basé sur le poids deux fois par jour par rapport avec ceux recevoir placebo imprimer Étude JIA-I.

Physique fonction et liés à la santé qualité de la vie.la vie

Les changements dans la fonction physique dans l'étude JIA-I ont été mesurés par l'indice de handicap CHAQ. La moyenne le changement par rapport à la valeur initiale en double aveugle de l'indice CHAQ-Disability chez les patients atteints d'AJIp était significativement plus faible dans le tofacitinib 5 mg comprimés pelliculés deux fois par jour ou dans la solution buvable de tofacitinib équivalent basé sur le poids deux fois par jour par rapport au placebo à la semaine 44 (Tableau 27). Le sens change par rapport à la ligne de base en double aveugle, les résultats de l'indice d'invalidité CHAQ étaient favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans les catégories RF+ polyarthrite, RF-polyarthrite, oligoarthritis, et jPSA AJI sous-types et étaient cohérent. cohérent avec ceux pour le dans l'ensemble. dans l'ensemble étudier.étudier population.

4.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique du tofacitinib est caractérisé par une absorption rapide (les concentrations plasmatiques maximales sont atteint en 0,5 à 1 heure), une élimination rapide (demi-vie d'environ 3 heures) et une augmentation proportionnelle à la doseexposition systémique. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures avec rejet accumulation après deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement administration.

Absorption et distribution.distribution

Le tofacitinib est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale de 74 %. Co-administration de tofacitinib avec un repas riche en graisses n'entraîne aucun changement dans l'ASC tandis que la C_{max} a été réduite de 32 %. Dans les études cliniques, tofacitinib était administré sans égard grand repas.

Après administration intraveineuse, le volume de distribution est de 87 L. Environ 40 % de le tofacitinib circulant est lié aux protéines plasmatiques. Le tofacitinib se lie principalement à l'albumine et ne semble pas se lier à la glycoprotéine α 1-acide. Le tofacitinib se répartit également entre le sang rouge, cellules et plasma.

Biotransformation et éliminer

Les mécanismes de clairance du tofacitinib sont d'environ 70 % du métabolisme hépatique et 30 % du métabolisme rénal. excrétion du médicament parent. Le métabolisme du tofacitinib est principalement médié par le CYP3A4 avec contribution mineure du CYP2C19. Dans une étude radiomarquée sur des humains, plus de 65 % du total la radioactivité circulante était représentée par la substance active inchangée, les 35 % restants attribués à 8 métabolites, chacun représentant moins de 8 % de la radioactivité totale. Tous les métabolites ont été observés chez des espèces animales et devraient avoir une puissance inférieure à 10 fois supérieure à celle tofacitinib pour l'inhibition de JAK1/3. Aucune preuve de conversion stéréo dans les échantillons humains n'a été détectée. L'activité pharmacologique du tofacitinib est attribuée à la molécule mère. *In vitro*, le tofacitinib est un substrat pour MDR1, mais pas pour sein. cancer. cancer résistance la protéine (BCRP), OATP1B1/1B3, ou 1/2 octobre.

Pharmacocinétique imprimer patients. patients

L'activité enzymatique des enzymes CYP est réduite chez les patients atteints de PR en raison d'une inflammation chronique. Imprimer patients, la clairance orale du tofacitinib ne varie pas avec le temps, ce qui indique que le traitement par tofacitinib fait pas normaliser CAP enzyme activité.activité.

L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints de PR indique que l'exposition systémique (ASC) du tofacitinib dans le les extrêmes de poids corporel (40 kg, 140 kg) étaient similaires (à 5 %) près à ceux d'un patient de 70 kg. Âgell a été estimé que les patients âgés de 80 ans avaient une ASC inférieure à 5 % supérieure à l'âge moyen des patients.55 ans. On estime que les femmes ont une ASC inférieure de 7 % à celle des hommes. Les données disponibles onta également montré qu'il n'y avait pas de différences majeures dans l'ASC du tofacitinib entre les patients blancs, noirs et asiatiques. patients. Une relation linéaire approximative entre le poids corporel et le volume de distribution a été observé, ce qui entraîne un pic plus élevé (C_{max}) et un creux plus faible (C_{min}) concentrés chez les patients plus légers. Toutefois, cette différence n'est pas considérée comme pertinente. La variabilité inter-sujets (pourcentage coefficient de variation) imprimer AUC de tofacitinib est estimé. estimé grand beige environ 27%.

Les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints de RP active, de CU modérée à sévère ou de SA étaient cohérent. cohérent avec ceux imprimer patients. patients avec SORTIR.

Rénal déficience

Sujets avec doux. doux (créatinine dégagement. dégagement 50-80 ml/min), modéré.modéré (créatinine dégagement. dégagement

30-49 mL/min), et l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) était de 37 %, 43 % et ASC 123 % plus élevée, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2) .

Imprimer sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT), contribution de la dialyse à la clairance totale de le tofacitinib était relativement faible. Après une dose unique de 10 mg, ASC moyenne chez les sujets atteints d'IRT sur la base des concentrations mesurées un jour sans dialyse, était d'environ 40 % (confiance de 90 % intervalles : 1,5 à 95 %) plus élevés que les sujets ayant une fonction rénale normale. Dans les études cliniques, le tofacitinib n'a pas été évalué chez les patients présentant des valeurs de clairance de la créatinine de base (estimées par Cockcroft-Gault équation) moins.moins charbon 40 mL/min (voir section.section 4.2).

Hépatique déficience

Les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) et modérée (Child Pugh B) présentaient 3 %, et AUC 65 % plus élevée, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Dans les études cliniques, tofacitinib était pas évalué imprimer sujets sujets avec sévère.sévère (Enfant Pugh C) hépatique déficience (voir sections 4.2 et 4.4), ou chez les patients dépistés positifs

pour l'hépatite B ou C.Interactions

Le tofacitinib n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) et n'est pas un inhibiteur des UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, et UGT2B7). Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur de MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ou MRP à concernant significatif concentré.

Comparaison de PK de version étendue et pelliculé tablette formules

Les comprimés de tofacitinib à 11 mg à libération prolongée une fois par jour ont démontré une équivalence pharmacocinétique (ASC et C_{max}) _ au tofacitinib 5 mg pelliculé comprimés deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Pédiatrique population.population

Pharmacocinétique imprimer pédiatrique patients. patients avec juvénile. juvénile idiopathique arthrite

Analyse pharmacocinétique de population basée sur les résultats des comprimés pelliculés de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et l'équivalent en poids de solution buvable de tofacitinib deux fois par jour a indiqué que la clairance du tofacitinib et le volume de distribution diminuait avec la diminution du poids corporel chez les patients atteints d'AJI. Les données disponibles ont indiqué qu'il n'y avait pas de différences significatives dans l'exposition au tofacitinib (ASC), sur la base âge, course, genre, patiente. patiente taper ou ligne de base. maladie gravité. Le entre-sujets variabilité. (% coefficient de variation) imprimer (AUC) était estimé. estimé grand beige environ 24% .

4.3 Préclinique sécurité données. données

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés sur les systèmes immunitaire et hématopoïétique. attribué aux propriétés pharmacologiques (inhibition de JAK) du tofacitinib. Effets secondaires de une immunosuppression, telle que des infections bactériennes et virales et un lymphome, a été observée lors des analyses doses pertinentes. Un lymphome a été observé chez 3 singes adultes sur 8 à une dose 6 ou 3 fois supérieure à la

Tofacitinib 5 mg

dose clinique de tofacitinib. niveau d'exposition (ASC non liée chez l'homme à une dose de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour) et 0 sur 14 chez les juvéniles. chez les singes à 5 ou 2,5 fois le niveau d'exposition clinique de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Exposition dans singes à le Non observé. observé négatif effet niveau (NOAEL) pour le lymphomes était environ d'abord ou 0,5 fois le niveau d'exposition clinique de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Autres résultats à des doses excessives humain expositions inclus effets sur le hépatique et gastro-intestinal systèmes. Le tofacitinib n'est ni mutagène ni génotoxique, d'après les résultats d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*. pour gène mutation et chromosomique aberrations.

Le potentiel cancérogène du tofacitinib a été évalué chez des souris transgéniques rasH2 âgées de 6 mois études de cancérogénicité et études de cancérogénicité sur 2 ans chez le rat. Le tofacitinib n'était pas cancérigène chez la souris expositions jusqu'à 38 ou 19 fois le niveau d'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Bénin Des tumeurs à cellules interstitielles testiculaires (Leydig) ont été observées chez le rat : tumeurs bénignes à cellules de Leydig chez le rat. ne sont pas associés à un risque de tumeurs à cellules de Leydig chez l'homme. Hibernomes (malignité du brun tissu adipeux) ont été observés chez des rats femelles à des expositions supérieures ou égales à 83 ou 41 fois la niveau d'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des thymomes bénins ont été observés chez des rats femelles à 187 ou quatre-vingt-quatorze fois le clinique. clinique exposition. exposition niveau à 5 mg ou dix mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Le tofacitinib s'est révélé tératogène chez le rat et le lapin et a des effets sur la fertilité féminine chez le rat. (diminution du taux de grossesse ; se reflète dans le nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de les fœtus ; et une augmentation des résorptions précoces), de la parturition et du développement

péri/postnatal. Tofacitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité masculine, la motilité ou la concentration des spermatozoïdes. Le tofacitinib était sécrété dans lait de rate en lactation à une concentration environ 2 fois supérieure à celle du sérum de 1 à 8 heures post-dose. Dans les études menées chez des rats et des singes juvéniles, aucun effet lié au tofacitinib n'a été observé. sur le développement osseux chez les hommes ou les femmes, à des expositions similaires à celles obtenues aux doses approuvées dans les humains.

Aucun résultat lié au tofacitinib n'a été observé dans les études sur des animaux juvéniles indiquant un effet plus élevé sensibilité des populations pédiatriques par rapport aux adultes. Dans l'étude sur la fertilité des rats juvéniles, il y avait aucune preuve de toxicité pour le développement, aucun effet sur la maturation sexuelle et aucune preuve de une toxicité sur la reproduction (accouplement et fertilité) a été notée après la maturité sexuelle. Chez le rat juvénile de 1 mois et des singes juvéniles de 39 semaines étudient les effets liés au tofacitinib sur le système immunitaire et hématologique des paramètres compatibles avec l'inhibition de JAK1/3 et JAK2 ont été observés. Ces effets étaient réversibles et cohérent. cohérent avec ceux aussi observé. observé imprimer adulte animaux. animaux à similaire. similaire expositions.

6. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

6.1 Liste de excipients

Comprimés noyau.noyau

la cellulose

microcristalline

lactose

Tofacitinib 5 mg

monohydraté
croscarmellose
sodique magnésium
stéarate

Film manteau. manteau

hypromellose 6cP
(E464)dioxyde de
titane (E171)
lactose
monohydraté
macrogol 3350
triacétine
Laque d'aluminium FD&C Blue #2/Indigo Carmin (E132)
(concentration de 10 mg uniquement) FD&C Bleu #1/Brillant
Bleu FCF Aluminium Lac (E133) (dix mg force seulement)

6.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

6.3 Étagère la vie.la vie

4 années. années.

6.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de

conservation en température.Magasin imprimer le

d'origine.d'origine paquet. paquet imprimer commande.

commande grand protéger. protéger depuis l'humidité.

6.5 Nature et contenu. contenu de récipient

TOFRA 5 mg pelliculé comprimés

Flacons en PEHD avec gel de silice déshydratant et bouchon en polypropylène avec sécurité enfant contenant 60 ou 180 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées en feuille d'aluminium/aluminium recouvertes de PVC contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque paquet contient. contient 56, 112, ou 182 comprimés pelliculés.

TOFRA dix mg pelliculé comprimés

Flacons en PEHD avec gel de silice déshydratant et bouchon en polypropylène avec sécurité enfant contenant 60 ou 180 pelliculé comprimés.

Plaquettes thermoformées en feuille d'aluminium/aluminium recouvertes de PVC contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque paquet contient. contient 56, 112, ou 182 comprimés pelliculés.

Pas tous pack. pack tailles.tailles couture beige commercialisé.

6.6 Spécial précautions pour élimination

Tofacitinib 5 mg

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

A. EMBALLER BROCHURE

Notice : Information du patient**TOFRA 5 mg comprimés pelliculés****TOFRA dix mg pelliculé
comprimés**

tofacitinib

**Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer
à prendre ce médicament car il contient important.important
informations.informations pour Toi.**

- Garder ce brochure. Toi couture besoin. besoin grand lire il encore.
- Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions, des questions demander. demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire,même si leur panneaux de maladie. sont le Pareil pareil comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibleeffets pas répertorié imprimer ce brochure. Voir section.section 4.

En plus de cette notice, votre médecin vous remettra également une carte d'alerte patient contenant informations de sécurité importantes dont vous devez être conscient avant de recevoir TOFRA et pendant traitement.traitement avec TOFRA. Garder ce Patient Carte d'alerte avec Toi.

Quoi est imprimer ce brochure

1. Quoi TOFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour
2. Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre TOFRA
3. Comment grand prendre TOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment grand magasin. magasin TOFRA
6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations

1. Quoi TOFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour

TOFRA est un médicament qui contient le principe actif

tofacitinib. TOFRA est utilisé. utilisé pour le
traitement. traitement de le suivant inflammation. inflammation
maladies:

- rhumatoïde arthrite
- psoriasique arthrite
- ulcéreux colite
- ankylosant spondylarthrite
- polyarticulaire juvénile. juvénile idiopathique arthrite et juvénile. juvénile psoriasique arthrite

Rhumatoïde arthrite

TOFRA est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de
polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, un long terme maladie
que principalement les causes. les causes douleur. douleur et gonflement.
gonflement de ton articulations.

TOFRA est utilisé en association avec le méthotrexate lorsqu'un traitement
antérieur contre la polyarthrite rhumatoïde n'a pas été efficace. suffisant ou
n'a pas été bien toléré. TOFRA peut également être pris seul dans les cas où
méthotrexate traitement. traitement est pas toléré ou traitement. traitement
avec méthotrexate est pas informé.

Il a été démontré que TOFRA réduit la douleur et le gonflement des
articulations et améliore la capacité de effectuer. effectuer
quotidiennement. quotidiennement activités, quand donné. donné sur
c'est propre ou cùng avec méthotrexate.

Psoriasique arthrite

TOFRA est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'une maladie
appelée rhumatisme psoriasique. Cette condition est une maladie inflammatoire
des articulations, souvent accompagnée de psoriasis. Si vous souffrez de
psoriasis actif l'arthrite, vous recevrez d'abord un autre médicament pour
traiter votre rhumatisme psoriasique. Si vous ne répondez pas suffisamment
bien ou si le médicament n'est pas toléré, vous pouvez donner TOFRA pour

Tofacitinib 5 mg

réduire le signe et symptômes de psoriasis arthrite et améliorer. améliorer le capacité. capacité grand effectuer. effectuer quotidiennement. quotidiennement activités.

TOFRA est utilisé. utilisé cùng avec méthotrexate grand traiter. traiter adulte patients. patients avec actif psoriasis arthrite.

Ankylosante spondylarthrite

TOFRA est utilisé pour traiter une affection appelée spondylarthrite ankylosante. Cette condition est une inflammation maladie de la colonne vertébrale.

Si vous souffrez de spondylarthrite ankylosante, d'autres médicaments pourront vous être administrés en premier. Si vous ne répondez pas bien Assez de ces médicaments, vous recevrez TOFRA. TOFRA peut aider à réduire les maux de dos, et améliorer la fonction physique. Ces effets peuvent faciliter vos activités quotidiennes normales et ainsi améliorer votre qualité de la vie. la vie.

Ulcératif colite

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire du gros intestin. TOFRA est utilisé chez les patients adultes réduire les signes et symptômes de la colite ulcéreuse lorsque vous n'avez pas répondu suffisamment bien ou que vous étiez intolérant grand précédent. précédent ulcéreux colite traitement.

Polyarticulaire juvénile. juvénile idiopathique arthrite et juvénile. juvénile psoriasique arthrite

TOFRA est utilisé pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active à long terme. maladie que principalement les causes. les causes douleur. douleur et gonflement. gonflement de toutes les articulations, imprinter patients. patients 2 années années de âge. âge et plus vieux.

TOFRA est également utilisé pour le traitement du rhumatisme psoriasique juvénile, une affection inflammation. inflammation maladie de la articulations.

souvent accompagnant par psoriasis, imprimer patients. patients 2 années années de âge.âge et plus vieux.

TOFRA peut être utilisé en association avec le méthotrexate lors d'un traitement antérieur chez un mineur polyarticulaire.idiopathique arthrite ou juvénile. juvénile psoriasique arthrite était pas suffisant ou était pas Bien toléré.

TOFRA peut également être pris seul dans les cas où le traitement au méthotrexate n'est pas toléré ou traitement.traitement avec méthotrexate est pas informé.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TOFRA ?Exigible pas prendre TOFRA

- si vous êtes allergique au tofacitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans section.section 6)
- si Toi avoir un sévère.sévère infection tel comme sang infection ou actif tuberculose
- si on vous a informé que vous souffrez de graves problèmes de foie, y compris une cirrhose (cicatrisation dule foie)
- si Toi sont enceinte. enceinte ou allaitement maternel

Si Toi sont pas bien sûr concernant n'importe quel. n'importe quel de le informations.informations fourni. fourni au-dessus de, s'il te plaît contact.contact ton médecin.

Avertissements et précautions

Parler grand ton médecin ou pharmacien avant prise TOFRA :

- si vous pensez avoir une infection ou si vous présentez des symptômes d'une infection tels que fièvre, transpiration, frissons, douleurs musculaires, toux, essoufflement, nouveaux mucosités ou modification

- des mucosités, perte de poids, peau chaude ou rouge ou douloureuse ou plaies sur le corps, difficulté ou douleur lors de la déglutition, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou urinez plus souvent que d'habitude, sentiment. sentiment très fatigué fatigué
- si vous souffrez d'une maladie qui augmente votre risque d'infection (par exemple, diabète, VIH/SIDA ou faible. faible immunisé. immunisé système)
 - si vous avez une infection, si vous êtes traité pour une infection ou si vous avez une infection cela revient sans cesse. Informez immédiatement votre médecin si vous ne vous sentez pas bien. TOFRA peut réduire la capacité de votre corps à réagir aux infections et peut aggraver une infection existante ou augmenter. augmenter le chance. chance de obtenir. obtenir un nouveau infection
 - si vous avez ou avez des antécédents de tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose et tuberculose. Votre médecin vous fera tester pour la tuberculose avant de commencer TOFRA et pourra retester pendant traitement. traitement
 - si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel chronique poumon maladie
 - si Toi avoir foie. foie problèmes. problèmes
 - si vous avez ou avez eu l'hépatite B ou l'hépatite C (virus qui affectent le foie). Le virus peut devenir actif pendant que vous prenez TOFRA. Votre médecin peut faire des analyses de sang pour l'hépatite avant Toi commencer traitement. traitement avec TOFRA et alors que Toi sont prise TOFRA
 - si vous avez 65 ans et plus, si vous avez déjà eu un type de cancer, et également si vous un fumeur actuel ou ancien. TOFRA peut augmenter votre risque de certains cancers. globules blancs le cancer, le cancer du poumon et d'autres cancers (tels que le cancer du sein, de la peau, de la prostate et du pancréas) ont été rapportés chez les patients traités par TOFRA. Si vous développez un cancer pendant que vous prenez votre TOFRA médecin sera sera revoir si grand stop STOP TOFRA traitement.
 - si vous présentez un risque connu de fractures, par exemple si vous avez

Tofacitinib 5 mg

65 ans et plus, vous êtes une femme, ou prendre corticostéroïdes (par exemple, prednisone).

- Des cas de cancer de la peau autre que le mélanome ont été observés chez des patients prenant TOFRA. Ton votre médecin peut vous recommander de subir des examens cutanés réguliers pendant que vous prenez TOFRA. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions existantes changent d'apparence, informez-en ton médecin.
- si vous avez eu une diverticulite (un type d'inflammation du gros intestin) ou des ulcères à l'estomac ou intestins (voir section 4)
- si Toi avoir rein problèmes, problèmes
- Si vous envisagez de vous faire vacciner, informez-en votre médecin.

Certains types de vaccins ne devraient pas être administrés lors de la prise de TOFRA. Avant de démarrer TOFRA, vous devez être au courant de tout le monde vaccins recommandés. Votre médecin décidera si vous devez contracter le zona. vaccination.

- si vous souffrez de problèmes cardiaques, d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, et aussi si vous êtes présent ou passé fumeur

Des cas de patients traités par TOFRA ayant développé des caillots sanguins dans le sang ont été rapportés. poumons ou veines. Votre médecin évaluera votre risque de développer des caillots sanguins dans les poumons ou les veines et déterminer si TOFRA vous convient. Si vous avez déjà eu des problèmes de développement du sang caillots dans les poumons et les veines ou si vous présentez un risque accru de développer ce type de caillots (par exemple : si vous êtes gravement malade) en surpoids, si vous souffrez d'un cancer, de problèmes cardiaques, de diabète, si vous avez subi une crise cardiaque (au cours des 3 dernières années). mois), une intervention chirurgicale majeure récente, si vous utilisez des contraceptifs hormonaux/ un traitement hormonal substitutif, si un défaut de coagulation est identifié chez vous ou chez votre proche parent), si vous êtes plus âgé ou si vous fumez actuellement ou

imprimer le passé, ton médecin couture décider que TOFRA est pas convenable. convenable pour Toi.

Parlez immédiatement à votre médecin si vous développez un essoufflement soudain ou des difficultés respiratoires, douleur thoracique ou douleur dans le haut du dos, gonflement de la jambe ou du bras, douleur ou sensibilité dans la jambe, ou rougeur ou décoloration de la jambe ou du bras pendant le traitement par TOFRA, car cela peut être le signe d'un caillot dans les poumons ouveines.

Parlez immédiatement à votre médecin si vous constatez des changements aigus dans votre vue (vision floue,partiel. partiel ou complet.complet perte. perte de vision), comme ce couture beige un signe de du sang. du sang caillots imprimer le les yeux.les yeux.

Des cas de patients traités par TOFRA ont présenté des problèmes cardiaques, notamment crise cardiaque. Votre médecin évaluera votre risque de développer un problème cardiaque et déterminera si TOFRA est fait pour vous. Parlez immédiatement à votre médecin si vous développez des signes et les symptômes d'une crise cardiaque comprennent une douleur ou une oppression thoracique sévère (qui peut se propager aux bras, à la mâchoire, cou dos), essoufflement de haleine froid froid transpirer, lumière entêtement ou soudainement vertiges.

Supplémentaire surveillance surveillance des tests. des tests

Votre médecin doit effectuer des analyses de sang avant de commencer à prendre TOFRA et après 4 à 8 semaines de traitement.traitement, puis tous les 3 mois, pour déterminer si vous avez un faible nombre de globules blancs (neutrophiles ou lymphocytes) compter, ou un faible rouge du sang. du sang cellule.cellule compter. compter (anémie).

Vous ne devez pas recevoir TOFRA si votre nombre de globules blancs (neutrophiles ou lymphocytes) est rouge ou le nombre de cellules sanguines est trop faible. Si nécessaire, votre médecin pourra interrompre votre traitement par TOFRA afin de réduire le risque de infection (blanc du sang. du sang cellule.cellule compte) ou anémie (rouge du sang. du sang cellule.cellule compte). Votre médecin peut également effectuer d'autres tests, par exemple pour vérifier votre taux de cholestérol sanguin ou surveillez la santé de votre foie. Votre médecin devrait tester votre taux de cholestérol 8 semaines après le début du traitement.recevoir TOFRA. Ton médecin devrait. devrait effectuer. effectuer foie. foie des tests. des tests parfois.

Âgé

Le taux d'infections, dont certaines peuvent être graves, est plus élevé chez les patients de 65 ans et plus.plus vieux. Dire ton médecin comme Bientôt bientôt comme Toi avis.avis n'importe quel. n'importe quel panneaux ou symptômes symptômes de infections.

Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter un risque accru d'infections, de crise cardiaque et de certains types de cancer. Ton médecin devrait décider que TOFRA est pas convenable. convenable pour Toi.

asiatique patients. patients

Le taux de zona est plus élevé chez les patients japonais et coréens. Informez votre médecin si vous en remarquez douloureux ampoules sur ton peau.

Vous pourriez également courir un risque plus élevé de certains problèmes pulmonaires. Informez votre médecin si vous remarquez une respiration des difficultés.

Enfants et adolescents

L'innocuité et les bénéfices de TOFRA chez les enfants n'ont pas encore été

établis chez les patients de moins de 2 années de vie.

Autre médicaments et TOFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous souffrez de diabète ou si vous prenez des médicaments pour traiter le diabète. Votre médecin peut décider si vous avez besoin d'un médicament anti-diabétique en plus de la prise de tofacitinib.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec TOFRA. S'ils sont pris avec TOFRA, ils pourraient modifier le niveau de TOFRA dans votre organisme, et la dose de TOFRA peut nécessiter un ajustement. Vous devriez dire à votre médecin si vous prenez ou avez utilisé des médicaments qui contiennent l'un des substances suivantes :

- antibiotiques tels que la rifampicine, utilisés pour traiter les infections bactériennes.
- fluconazole, le kétoconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques.

TOFRA n'est pas recommandé pour une utilisation avec des médicaments qui dépriment le système immunitaire, notamment la thérapie ciblée biologique (anticorps), tel que ceux qui inhibent la croissance tumorale, les facteurs de nécrose, l'interleukine-17, l'interleukine-12/interleukine-23, les anti-intégrines et les immunosuppresseurs chimiques tels que l'azathioprine, la mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus. Prendre TOFRA avec ces médicaments peut augmenter votre risque d'effets secondaires, y compris les infections.

Des infections graves et des fractures peuvent survenir plus souvent chez les personnes qui prennent également des corticostéroïdes (par ex. prednisone).

Grossesse et allaitement maternel

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par TOFRA et pour à moins 4 semaines après le dernier. dernier dose.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez votre médecin vous donne des conseils avant de prendre ce médicament. TOFRA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Dire ton médecin c'est vrai. c'est vrai loin. loin si Toi devenir enceinte. enceinte alors que prise TOFRA.

Si vous prenez TOFRA et que vous allaitez, vous devez arrêter d'allaiter jusqu'à ce que vous en parliez à votre médecin à propos s'arrêter. s'arrêter traitement. traitement avec TOFRA.

Conduite et en utilisant machines. machines

TOFRA a Non ou limité effet sur ton capacité. capacité grand conduire. conduire ou utiliser machines.

TOFRA contient. contient lactose

Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le. avant prise ce médecine. médecine.

TOFRA contient. contient sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

3. Comment grand prendre TOFRA

Ce médicament vous est fourni et supervisé par un médecin spécialisé qui sait comment traiter votre état.

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Vérifier avec ton médecin ou pharmacien si Toi sont pas bien sûr.

Rhumatoïde arthrite

- Le recommandé dose.dose est 5 mg deux fois. deux fois un jour.

Psoriasique arthrite

- Le recommandé dose.dose est 5 mg deux fois. deux fois un jour.

Si vous souffrez de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique, votre médecin pourra changer de comprimé. entre TOFRA 5 mg comprimés pelliculés deux fois par jour et TOFRA 11 mg à libération prolongée comprimé une fois par jour. Vous pouvez commencer le comprimé à libération prolongée TOFRA une fois par jour ou TOFRA comprimés pelliculés deux fois par jour le jour suivant la dernière dose de l'un ou l'autre comprimé. Tu ne devrais pas passer des comprimés pelliculés TOFRA aux comprimés à libération prolongée TOFRA, sauf si associé par ton médecin.

Ankylosante spondylarthrite

- Le recommandé dose.dose est 5 mg deux fois. deux fois un jour.
- Votre médecin peut décider d'arrêter TOFRA si TOFRA ne fonctionne pas pour vous dans les 16 semaines. semaines.

Ulcératif colite

- Le recommandé dose.dose est dix mg deux fois. deux fois un jour pour 8 semaines, suivi. suivi par 5 mg deux fois. deux fois un jour.
- Votre médecin peut décider de prolonger le traitement initial de 10 mg deux fois par jour d'une dose supplémentaire. 8 semaines semaines (16 semaines semaines imprimer total), suivi. suivi par 5 mg deux fois. deux fois un jour.

Tofacitinib 5 mg

- Votre médecin peut décider d'arrêter TOFRA si TOFRA ne fonctionne pas pour vous dans les 16 semaines.
- Pour les patients ayant déjà pris des médicaments biologiques pour traiter la colite ulcéreuse (comme ceux qui bloquent l'activité du facteur de nécrose tumorale dans le corps) et ceux-ci médicaments n'ont pas fonctionné, le médecin peut décider d'augmenter votre dose de TOFRA à 10 mg deux fois par jour si vous ne répondez pas suffisamment à 5 mg deux fois par jour. Votre médecin examinera les risques potentiels, y compris celui de développer des caillots sanguins dans les poumons ou veines, et potentiel. avantages grand Toi. Ton médecin sera dire. dire Toi si ce s'applique grand Toi.
- Si ton traitement. traitement est interrompu, ton médecin pourra décider grand redémarrer. restart ton traitement.

Utiliser imprimer les enfants. les enfants et adolescents

Polyarticulaire juvénile. juvénile idiopathique arthrite et juvénile. juvénile psoriasique arthrite

- Le recommandé dose. dose est 5 mg deux fois. deux fois un jour pour patients. patients ≥ 40 kg.

Essayez de prendre votre comprimé à la même heure chaque jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir). soirée).

Tofacitinib comprimés couleur beige écrasé et pris avec l'eau l'eau.

Votre médecin peut réduire la dose si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux ou si certains médicaments vous ont été prescrits. d'autres médicaments. Votre médecin peut également arrêter le traitement temporairement ou définitivement si des analyses de sang révèlent faible blanc du sang. du sang cellule. cellule ou rouge du sang. du sang cellule. cellule compte.

Tofacitinib 5 mg

TOFRA est pour oral utiliser. Toi peut. peut prendre TOFRA avec ou sans nourriture.

Si Toi prendre plus TOFRA charbon Toi devrait. devrait

Si Toi prendre plus comprimés charbon Toi devrait, **immédiatement** dire. dire ton médecin ou pharmacien.

Si tu oublier oublier grand prendre TOFRA

Ne prenez pas une double dose de maquillage pour un comprimé oublié. Prenez votre prochain comprimé à l'heure habituelle et le truc comme avant.

Si Toi stop STOP prise TOFRA

Toi devrait. devrait pas stop STOP prise TOFRA sans discuter ce avec ton médecin.

Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions. des questions sur le utiliser de ce médecine, demander. demander ton médecin ou pharmacien.

4. Possible côté effets

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des

effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Quelques

couture beige sérieux. sérieux et besoin. besoin médical. médical

attention.

Effets secondaires chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et d'arthrite psoriasique juvénile étaient cohérents avec ceux observés chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, à l'exception de certaines infections (grippe, pharyngite, sinusite, infection virale) et troubles gastro-intestinaux ou généraux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre, maux de tête, toux), plus fréquentes chez les

jeunes idiopathique arthrite pédiatrique population.

Possible sérieux. sérieux côté effets

Dans de rares cas, l'infection peut mettre la vie en danger. Cancer du poumon, cancer des globules blancs et crise cardiaque avoir aussi a été signalé.

Si Toi avis. avis n'importe quel. n'importe quel de le suivant sérieux. sérieux côté effets Toi besoin. besoin grand dire. dire un médecin droit. droit loin.

loin. Panneaux de sérieux. sérieux infections. infections (commun) inclure.

inclure

- fièvre et des frissons
- touse touse
- peau. peau ampoules
- estomac. mal
- persistant. persistant maux de tête.

Panneaux de ulcères ou trous. trous (perforations) imprimer ton estomac. (rare)

inclure. inclure

- fièvre
- estomac. ou abdominal douleur. douleur
- du sang. du sang imprimer le tabouret. tabouret
- inexplicable changements. changements imprimer intestin. les habitudes. les habitudes

Les trous dans l'estomac ou les intestins surviennent le plus souvent chez les personnes qui prennent également des médicaments non stéroïdiens. anti-inflammatoire drogues. drogues ou corticostéroïdes (par exemple, prednisone).

Panneaux de allégorie réactions. réactions (inconnu) inclure. inclure

- poitrine étanchéité
- respiration sifflante
- sévère. sévère vertiges ou étourdissements
- gonflement. gonflement de le lèvres, lèvres langue. langue ou la gorge. la gorge
- urticaire (démangeaison ou peau. peau éruption cutanée)

Panneaux de du sang. du sang caillots imprimer poumons ou veines ou les yeux. les yeux (rare: veineux thromboembolie) inclure. inclure

- soudainement essoufflement de souffle. souffle ou difficulté. difficulté

Tofacitinib 5 mg

- respiration
- poitrine douleur. douleur ou douleur. douleur imprimer supérieur. supérieur retour retour
- gonflement. gonflement de le jambe ou bras.bras
- jambe douleur. douleur ou tendresse
- rougeur ou décoloration imprimer le jambe ou bras.bras
- aigu changements. changements imprimer vue

Panneaux de un coeur coeur attaque attaque (rare) inclure. inclure

- sévère.sévère poitrine douleur. douleur ou étanchéité (que couture se propager. grand bras, mâchoire, cou dos)
- essoufflement de souffle. souffle
- froid froid transpirer
- lumière entêtement ou soudainement vertiges

Autre côté effets lequel avoir a été observé. observé avec TOFRA sont répertorié ci-dessous.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : infection pulmonaire (pneumonie et bronchite), zona (herpès zoster), infections du nez, de la gorge ou de la trachée (rhinopharyngite), grippe, sinusite, infection de la vessie (cystite), mal de gorge (pharyngite), augmentation des enzymes musculaires dans le sang (signe de problèmes musculaires), douleurs à l'estomac (ventre) (qui peuvent être dues à une inflammation de l'estomac muqueuse), vomissements, diarrhée, nausées, indigestion, faible nombre de globules blancs, faible taux de globules rouges nombre de cellules sanguines (anémie), gonflement des pieds et des mains, maux de tête, hypertension artérielle (hypertension), toux éruption cutanée, acné.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : cancer du poumon, tuberculose, infection rénale, peau infection, herpès simplex ou boutons de fièvre (herpès buccal), augmentation de la créatinine sanguine (un signe possible de problèmes rénaux), augmentation du cholestérol (y compris augmentation du LDL), fièvre, fatigue (fatigue), poids prise, déshydratation, tension musculaire, tendinite, gonflement des articulations, entorse articulaire,

sensations anormales, mauvaise sommeil, congestion des sinus, essoufflement ou difficultés respiratoires, rougeur cutanée, démangeaisons, stéatose hépatique, inflammation douloureuse des petites poches de la muqueuse intestinale (diverticulite), infections virales, viral. viral infections.infections affectant le intestin, quelques types. types de peau.peau cancers (types non mélanomes).

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : infection du sang (septicémie), lymphome (globules blancs cancer), tuberculose disséminée touchant les os et d'autres organes, autres infections inhabituelles, articulationsinfections, augmentation des enzymes hépatiques dans le sang (signe de problèmes hépatiques), douleurs musculaires et articulations.

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) : la tuberculose touche le cerveau et la moelle épinière,méningite, infection de le doux tissu. tissu et fascia.

En général, moins d'effets secondaires ont été observés lorsque TOFRA était utilisé seul qu'en association avecméthotrexate imprimer rhumatoïde arthrite.

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possiblespas répertorié imprimer ce brochure. Toi peut. peut aussi rapport côté effets directement. directement via le nationale.nationale rapport. système. système énumérées à l'Annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médecine.médecine.

5. Comment grand magasin. magasin TOFRA

Garder ce médicament. médicament dehors de la vue. vue et atteindre. atteindre de les enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée, le flacon ou la boîte. Le expiration date. date fait référence grand le dernier. dernier jour de que mois. mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions

particulières de conservation en température. Magasin

imprimer le d'origine. d'origine paquet. paquet imprimer

commande. commande grand protéger. protéger depuis

l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que les comprimés présentent des signes visibles de détérioration (par exemple, cassé. cassé ou décoloré).

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien comment jeter. jeter loin. loin médicaments

Toi Non plus longtemps. plus longtemps utiliser. Ces mesures sera sera à l'aide protéger. protéger le environnement.

6. Contenu du pack et autres**informations Quoi TOFRA contient.****contient**TOFRA 5 mg pelliculé tablette

- Le actif substance. substance est tofacitinib.
- Chaque 5 mg pelliculé tablette contient. contient 5 mg de tofacitinib (comme tofacitinib citrate).
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, le lactose monohydraté (voir rubrique 2). « TOFRA contient du lactose », croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « TOFRA contient sodium"), stéarate de magnésium, hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol et triacétine.

TOFRA dix mg pelliculé tablette

- Le actif substance. substance est tofacitinib.
- Chaque dix mg pelliculé tablette contient. contient dix mg de tofacitinib (comme tofacitinib citrate).
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, le lactose monohydraté (voir rubrique 2). « TOFRA contient du lactose », croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « TOFRA contient sodium"), stéarate de magnésium, hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol, triacétine, FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake (E132) et FD&C Blue #1/BrilliantBleu FCF Aluminium Lac (E133).