

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés
XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du citrate de tofacitinib, équivalent à 5 mg de tofacitinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 59,44 mg de lactose.

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du citrate de tofacitinib, équivalent à 10 mg de tofacitinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 118,88 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

Comprimé blanc, rond, de 7,9 mm de diamètre, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « JKI 5 » sur l'autre face.

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

Comprimé bleu, rond, de 9,5 mm de diamètre, portant l'inscription « Pfizer » sur une face et « JKI 10 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Tofacitinib en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) (voir rubrique 5.1). Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Rhumatisme psoriasique

Tofacitinib en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur (voir rubrique 5.1).

Spondylarthrite ankylosante

Tofacitinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel.

Rectocolite hémorragique

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique (voir rubrique 5.1).

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

Tofacitinib peut être administré en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections pour lesquelles tofacitinib est indiqué.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique

La dose recommandée est de 5 mg en comprimés pelliculés administrée deux fois par jour, à ne pas dépasser.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le MTX.

Pour obtenir des informations sur le relai entre les comprimés pelliculés de tofacitinib et les comprimés à libération prolongée de tofacitinib, voir le tableau 1.

Tableau 1 : Relai entre les comprimés pelliculés de tofacitinib et les comprimés à libération prolongée de tofacitinib

Relai entre le tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés et le tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée ^a	Le traitement par tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés, deux fois par jour, et par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée, une fois par jour, peut être interverti le jour suivant l'administration de la dernière dose de l'un ou l'autre des comprimés.
--	--

^a Voir rubrique 5.2 pour la comparaison de la pharmacocinétique des formulations à libération prolongée et des formulations pelliculées.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée de tofacitinib est de 5 mg administrée deux fois par jour.

Rectocolite hémorragique

Traitement d'induction

La dose recommandée est de 10 mg administrée par voie orale deux fois par jour pour le traitement d'induction pendant 8 semaines.

Pour les patients n'ayant pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8, la dose d'induction de 10 mg administrée deux fois par jour peut être prolongée pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total) suivie par une dose de 5 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'entretien. Le traitement d'induction avec tofacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16.

Traitement d'entretien

La dose recommandée pour le traitement d'entretien est de 5 mg de tofacitinib administrée par voie orale deux fois par jour.

Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeur maligne, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Chez les patients atteints de RCH qui ne sont pas à risque élevé de MTEV, de MACE et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4), une administration de 10 mg de tofacitinib par voie orale deux fois par jour peut être envisagée si le patient présente une diminution de la réponse au tofacitinib 5 mg deux fois par jour et s'il n'a pas répondu aux autres options thérapeutiques pour la rectocolite hémorragique (RCH), telles qu'un traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (inhibiteur du TNF). Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien doit être utilisé pendant la plus courte durée possible. La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

Chez les patients qui ont répondu au traitement avec tofacitinib, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou interrompus conformément au cadre des soins habituels.

Reprise du traitement en cas de RCH

Si le traitement a été interrompu, la reprise d'un traitement avec tofacitinib peut être envisagée. En cas de perte de réponse, une réinduction avec tofacitinib 10 mg administré deux fois par jour peut être envisagée. Au cours des études cliniques, la durée de la période d'interruption du traitement a pu atteindre 1 an. L'efficacité peut être récupérée par un traitement de 8 semaines à la dose de 10 mg administrée deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

AJI polyarticulaire et RP juvénile (enfants âgés de 2 à 18 ans)

Tofacitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le MTX.

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

Tableau 2 : Dose de tofacitinib pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de RP juvénile âgés de deux ans et plus

Poids corporel (kg)	Schéma posologique
10 - < 20	3,2 mg (3,2 mL de solution buvable) deux fois par jour
20 - < 40	4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour
≥ 40	5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé pelliculé de 5 mg) deux fois par jour

Les patients pesant ≥ 40 kg traités par la solution buvable de 5 mL de tofacitinib deux fois par jour peuvent passer au tofacitinib, 5 mg comprimés pelliculés deux fois par jour. Les patients pesant < 40 kg ne peuvent pas passer à une autre formulation que la solution buvable de tofacitinib.

Interruption et arrêt du traitement chez les patients adultes et pédiatriques

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

L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie, et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 3, 4 et 5 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm³.

Tableau 3 : Faible numération absolue des lymphocytes

Faible numération absolue des lymphocytes (NAL) (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (cellules/mm ³)	Recommandation
NAL supérieure ou égale à 750	Le traitement doit être maintenu.
NAL 500-750	<p>Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu.</p> <p>Pour les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour.</p> <p>Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu.</p> <p>Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre le traitement cliniquement approprié.</p>
NAL inférieure à 500	Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients adultes présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm³. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients pédiatriques présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 200 cellules/mm³.

Tableau 4 : Faible numération absolue des neutrophiles

Faible numération absolue des neutrophiles (NAN) (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (cellules/mm³)	Recommandation
NAN supérieure à 1 000	Le traitement doit être maintenu.
NAN 500 – 1 000	<p>Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu.</p> <p>Pour les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour.</p> <p>Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu.</p> <p>Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement approprié.</p>
NAN inférieure à 500	Si cette valeur biologique est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients adultes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients pédiatriques présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL.

Tableau 5 : Faible taux d'hémoglobine

Faible taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (g/dL)	Recommandation
Diminution inférieure ou égale à 2 g/dL et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dL	Le traitement doit être maintenu.
Diminution supérieure à 2 g/dL ou taux inférieur à 8,0 g/dL (confirmé par un nouveau test)	Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées.

Interactions

La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluconazole) (voir rubrique 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 par jour (patients adultes et pédiatriques).
- La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour (patients adultes).

Seulement pour les patients pédiatriques :

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 18 semaines suivant l'initiation du traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez un patient ne présentant aucune amélioration clinique dans ce délai.

Interruption du traitement dans la SA

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique de la SA est observée dans les 16 semaines suivant l'instauration du traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez un patient ne présentant aucune amélioration clinique dans ce délai.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. Voir rubrique 4.4 pour l'utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance hépatique

Tableau 6 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique

Catégorie d'insuffisance hépatique	Classification	Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique pour des comprimés de dosage différent
Légère	Classe A de Child-Pugh	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Modérée	Classe B de Child-Pugh	La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg deux fois par jour. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 10 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.2).
Sévère	Classe C de Child-Pugh	Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Tableau 7 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Catégorie d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine	Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale pour des comprimés de dosage différent
Légère	50-80 mL/min	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Modérée	30-49 mL/min	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Sévère (y compris patients hémodialysés)	< 30 mL/min	La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg deux fois par jour. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 10 mg deux fois par jour. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'autres indications (par exemple, rectocolite hémorragique) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Tofacitinib est administré par voie orale, avec ou sans nourriture.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus

Compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes et de mortalité toutes causes confondues associé au tofacitinib chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (pour plus de détails, voir les rubriques 4.4 et 5.1 ci-dessous).

Association avec d'autres traitements

Tofacitinib n'a pas été étudié et son utilisation est déconseillée en association avec les agents biologiques tels que les antagonistes du TNF, les antagonistes du récepteur de l'interleukine (IL)-1R, les antagonistes de l'IL-6R, les anticorps monoclonaux anti-CD20, les antagonistes de l'IL-17, les antagonistes de l'IL-12/IL-23, les anti-intégrines, les modulateurs sélectifs de la costimulation et les immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus, en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection.

L'incidence des effets indésirables était plus élevée pour l'association de tofacitinib et MTX par rapport à tofacitinib en monothérapie dans les études cliniques sur la PR.

L'utilisation de tofacitinib en association avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 n'a pas été étudiée dans les études cliniques portant sur tofacitinib.

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Des événements de MTEV graves, y compris d'embolie pulmonaire (EP), dont certains d'issue fatale, et de thrombose veineuse profonde (TVP), ont été observés chez des patients sous tofacitinib. Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un risque accru de MTEV dose-dépendant a été observé avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Dans une analyse exploratoire post hoc au sein de cette étude, chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV, les occurrences de MTEV ultérieures ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par tofacitinib qui, à 12 mois de traitement, présentaient un taux de D-dimères $\geq 2 \times$ LSN par rapport à ceux présentant un taux de D-dimères $< 2 \times$ LSN ; ceci n'était pas évident chez les patients traités par inhibiteurs du TNF. L'interprétation est limitée par le faible nombre d'événements de MTEV et la disponibilité restreinte du test des D-dimères (évalué uniquement à l'inclusion, au Mois 12 et à la fin de l'étude). Chez les patients qui n'ont pas présenté de MTEV au cours de l'étude, les taux moyens de D-dimères étaient significativement réduits au Mois 12 par rapport à l'inclusion dans tous les bras de traitement. Cependant, des taux de D-dimères $\geq 2 \times$ LSN au Mois 12 ont été observés chez environ 30 % des patients sans événements de MTEV ultérieurs, ce qui indique une spécificité limitée du test des D-dimères dans cette étude.

Le tofacitinib 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de MTEV, de MACE et de tumeur maligne, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne (voir également rubrique 4.4 « Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) » et « Tumeurs malignes »), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV autres que des facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne, le tofacitinib doit être utilisé avec prudence. Les facteurs de risque de MTEV autres que les facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne comprennent les antécédents d'événements thromboemboliques veineux, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, l'immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif, le trouble héréditaire de la coagulation. Les patients doivent être réévalués régulièrement au cours du traitement par tofacitinib afin de détecter des changements du niveau du risque de MTEV.

Pour les patients atteints de PR présentant des facteurs de risque connus de MTEV, il faut envisager de tester le taux de D-dimères après environ 12 mois de traitement. Si le résultat du test des D-dimères est $\geq 2 \times$ LSN, il faut confirmer que les bénéfices cliniques l'emportent sur les risques avant de décider de la poursuite du traitement par tofacitinib.

Évaluer rapidement les patients présentant des signes et symptômes de MTEV et interrompre le traitement par tofacitinib chez les patients chez lesquels une MTEV est soupçonnée, quelle que soit la dose ou l'indication.

Thrombose veineuse rétinienne

Des cas de thrombose veineuse rétinienne (TVR) ont été rapportés 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 évoquant une TVR.

Infections graves

Des cas graves, parfois fatals, d'infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, virales, ou d'autres infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib (voir rubrique 4.8). Le risque d'infections opportunistes est plus élevé dans les régions géographiques asiatiques (voir rubrique 4.8). Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous corticostéroïdes peuvent être sujets aux infections.

Le traitement avec tofacitinib ne doit pas être initié chez les patients présentant des infections évolutives, y compris des infections localisées.

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement par tofacitinib chez les patients :

- atteints d'infections récurrentes,
- présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste,
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où les infections fongiques sont endémiques,
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement avec tofacitinib. Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave, une infection opportuniste ou une septicémie. Un patient qui développe une nouvelle infection pendant le traitement avec tofacitinib doit faire l'objet de tests diagnostiques rapides et complets adaptés à un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être initié et le patient doit être étroitement surveillé.

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.8). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

Le risque d'infection peut être majoré avec des degrés croissants de lymphopénie et la numération des lymphocytes doit être prise en compte lors de l'évaluation du risque individuel d'infection chez le patient. Les critères relatifs à l'arrêt du traitement et à la surveillance du patient en cas de lymphopénie sont présentés dans la rubrique 4.2.

Tuberculose

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients :

- ayant été exposés à la TB,
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB est endémique.

Il est recommandé d'évaluer le risque d'infection auquel sont exposés les patients en les soumettant à un test de dépistage de la tuberculose latente ou active avant et pendant le traitement avec tofacitinib, conformément aux recommandations en vigueur.

Les patients présentant une TB latente, avec un dépistage positif, doivent être traités avec un traitement antituberculeux standard avant l'administration de tofacitinib.

Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'administration de tofacitinib chez les patients présentant un dépistage négatif de la TB ayant cependant des antécédents de TB latente ou active et pour lesquels une prise en charge thérapeutique appropriée n'a pas pu être confirmée, ou chez les patients présentant un dépistage négatif mais exposés à des facteurs de risque de TB. Il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la TB afin de décider si l'initiation d'un traitement antituberculeux est appropriée pour un patient donné. Les patients doivent être étroitement surveillés afin

de détecter l'apparition de signes et symptômes de TB, y compris les patients dont le test de dépistage de la TB latente était négatif avant l'initiation du traitement.

Réactivation virale

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés chez les patients traités par tofacitinib (voir rubrique 4.8).

Chez les patients traités avec tofacitinib, l'incidence du zona semble être majorée chez :

- Les patients japonais ou coréens.
- Les patients présentant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm³ (voir rubrique 4.2).
- Les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) biologiques.
- Les patients traités par 10 mg deux fois par jour.

L'impact de tofacitinib sur la réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas connu. Les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B ou de l'hépatite C positif étaient exclus des études cliniques. Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques avant l'initiation du traitement avec tofacitinib.

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (dont infarctus du myocarde)

Des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) ont été observés chez des patients prenant du tofacitinib.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue d'infarctus du myocarde a été observée avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives

Le tofacitinib peut altérer les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue de tumeurs malignes, en particulier des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée avec le tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Des CCNM, des cancers du poumon et des lymphomes ont également été observés chez les patients traités avec tofacitinib au cours d'autres études cliniques et lors de la période post-commercialisation.

D'autres tumeurs malignes ont été observées chez des patients traités avec tofacitinib au cours des études cliniques et depuis la commercialisation de tofacitinib, incluant sans s'y limiter le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1). Des examens périodiques de la

peau sont recommandés pour tous les patients, en particulier ceux présentant un risque accru de cancer cutané (voir tableau 8 de la rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle

Des précautions sont recommandées chez des patients ayant des antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques car ils peuvent être plus à risque d'infections. Des cas de pneumopathie interstitielle (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés chez des patients traités avec tofacitinib, au cours des études cliniques sur la PR et lors de la période post-commercialisation, bien que le rôle de l'inhibition de la voie Janus kinase (JAK) dans ces cas soit inconnu. Il a été démontré que les patients asiatiques atteints de PR présentaient un risque accru de pneumopathie interstitielle. Des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients.

Perforations gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés au cours des études cliniques, bien que le rôle de l'inhibition de la voie JAK dans ces cas soit inconnu.

Tofacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de perforation gastro-intestinale (par ex., patients ayant des antécédents de diverticulite, patients prenant des corticostéroïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens de façon concomitante). Les patients présentant des signes et symptômes abdominaux *de novo* doivent être rapidement examinés afin de pouvoir identifier rapidement une éventuelle perforation gastro-intestinale.

Fractures

Des fractures ont été observées chez des patients traités par tofacitinib.

Le tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de fractures, tels que les patients âgés, les femmes et les patients utilisant des corticostéroïdes, quelles que soient l'indication et la posologie.

Enzymes hépatiques

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue d'élévation des taux d'enzymes hépatiques chez certains patients (voir rubrique 4.8 tests des enzymes hépatiques). Des précautions doivent être prises lors de l'initiation du traitement avec tofacitinib chez les patients présentant des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) en particulier en cas d'administration concomitante avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques tels que le MTX. Après l'initiation du traitement, une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques sont recommandées afin d'identifier les cas potentiels d'atteinte hépatique induite par le médicament. Si une atteinte hépatique induite par le médicament est suspectée, l'administration de tofacitinib doit être interrompue jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté.

Hypersensibilité

Dans le cadre de l'expérience accumulée en post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité associée à l'administration de tofacitinib ont été rapportés. L'angioœdème et l'urticaire comptaient parmi les réactions allergiques ; des réactions graves sont survenues. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de tofacitinib doit être immédiatement interrompue.

Paramètres biologiques

Lymphocytes

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue de lymphopénie par rapport au placebo. Des numérations lymphocytaires inférieures à 750 cellules/mm³ ont été associées à une incidence accrue d'infections graves. Il n'est pas recommandé d'initier ou de poursuivre le traitement avec tofacitinib chez les patients présentant une numération lymphocytaire confirmée inférieure à 750 cellules/mm³. La numération lymphocytaire doit être surveillée au début du traitement et tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction de la numération lymphocytaire, voir rubrique 4.2.

Neutrophiles

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue de neutropénie (moins de 2 000 cellules/mm³) par rapport au placebo. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients adultes présentant une NAN inférieure à 1 000 cellules/mm³ et chez les patients pédiatriques présentant une NAN inférieure à 1 200 cellules/mm³. La NAN doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction de la NAN, voir rubrique 4.2.

Hémoglobine

Le traitement avec tofacitinib a été associé à des diminutions des taux d'hémoglobine. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients adultes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL et chez les patients pédiatriques présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. L'hémoglobine doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction du taux d'hémoglobine, voir rubrique 4.2.

Surveillance des lipides

Le traitement avec tofacitinib a été associé à des élévations des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL). Les effets maximaux ont généralement été observés dans un délai de 6 semaines. Les paramètres lipidiques doivent être évalués 8 semaines après l'initiation du traitement avec tofacitinib. Les patients doivent être pris en charge selon les recommandations cliniques relatives à la prise en charge de l'hyperlipidémie. Les augmentations des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol associées au traitement avec tofacitinib sont susceptibles d'être ramenées aux niveaux préthérapeutiques grâce à un traitement par statines.

Hypoglycémie chez les patients traités pour le diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés après l'instauration du tofacitinib chez des patients traités par des médicaments contre le diabète. Une adaptation de la dose du médicament antidiabétique peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie.

Vaccinations

Avant d'initier le traitement avec tofacitinib, il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile, aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en association avec tofacitinib. La décision d'utiliser des vaccins vivants avant le traitement avec tofacitinib doit tenir compte de l'immunosuppression préexistante du patient.

La vaccination prophylactique contre le zona doit être envisagée conformément aux recommandations vaccinales. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond par DMARDs biologiques. Si un vaccin vivant contre le zona est administré, il ne doit être administré qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV). Si l'antécédent de varicelle est considéré comme douteux ou peu fiable, il est recommandé d'effectuer des analyses sanguines à la recherche d'anticorps contre le VZV.

La vaccination avec des vaccins vivants doit avoir lieu au moins 2 semaines, et de préférence 4 semaines, avant l'initiation du traitement avec tofacitinib ou en accord avec les recommandations vaccinales en vigueur concernant les immunomodulateurs. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités avec tofacitinib.

Teneur en excipients

Ce médicament contient de la lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

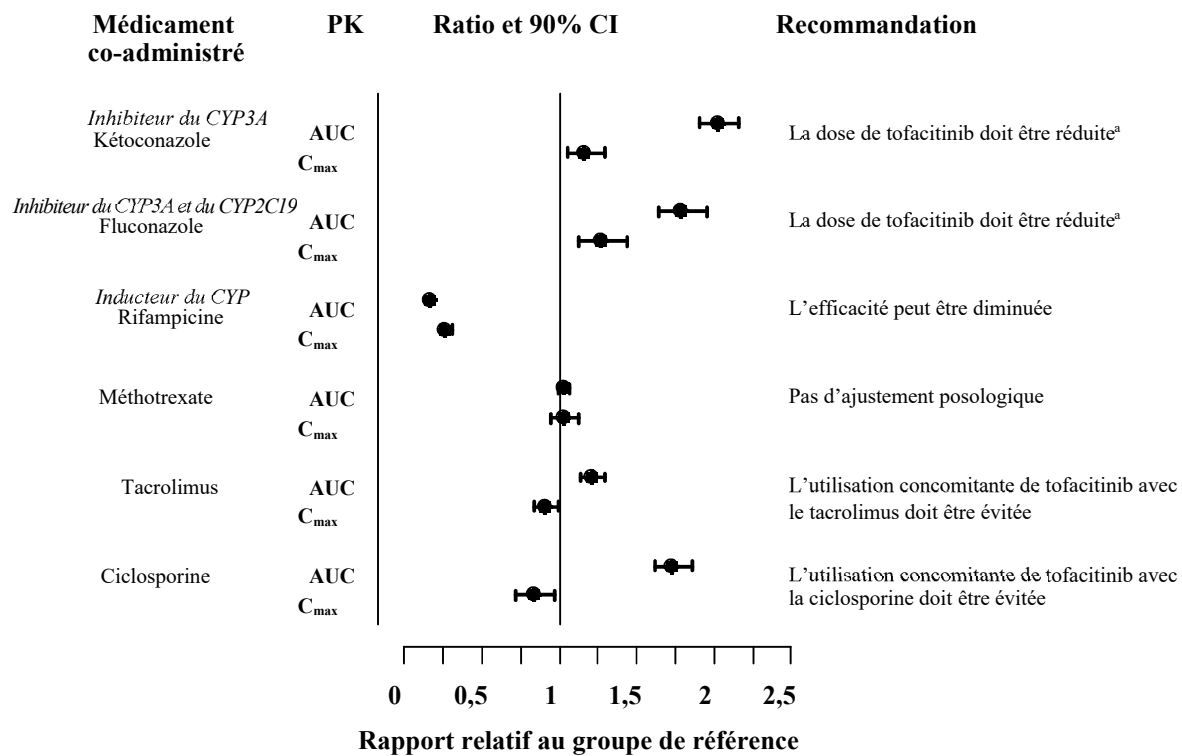
Potentiel d'effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (PK) de tofacitinib

Tofacitinib étant métabolisé par le CYP3A4, une interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 est possible. L'exposition au tofacitinib est augmentée lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., kétoconazole) ou lorsque l'administration d'un ou plusieurs médicaments de façon concomitante entraîne une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex. fluconazole) (voir rubrique 4.2).

L'exposition au tofacitinib est diminuée lorsqu'il est co-administré avec des inducteurs puissants du CYP (par ex., rifampicine). Il est peu probable que les inhibiteurs du CYP2C19 seul ou la P-glycoprotéine altèrent de manière significative la PK de tofacitinib.

La co-administration avec le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4), le fluconazole (inhibiteur modéré du CYP3A4 et puissant du CYP2C19), le tacrolimus (inhibiteur léger du CYP3A4) et la ciclosporine (inhibiteur modéré du CYP3A4) a induit une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) de tofacitinib, tandis que la rifampicine (inducteur puissant du CYP) a induit une diminution de l'AUC du tofacitinib. La co-administration de tofacitinib avec de puissants inducteurs du CYP (par ex., rifampicine) peut entraîner une perte ou une diminution de la réponse clinique (voir Figure 1). La co-administration de puissants inducteurs du CYP3A4 avec tofacitinib n'est pas recommandée. La co-administration avec du kétoconazole et du fluconazole a induit une augmentation de la C_{max} de tofacitinib tandis que le tacrolimus, la ciclosporine et la rifampicine ont induit une diminution de la C_{max} de tofacitinib. Chez les patients atteints de PR, l'administration concomitante de MTX 15–25 mg une fois par semaine n'a pas eu d'effet sur la PK de tofacitinib (voir Figure 1).

Figure 1. Effet d'autres médicaments sur la PK de tofacitinib



Remarque : le groupe de référence est tofacitinib en monothérapie.

^a 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 à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant 5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Potentiel d'effet de tofacitinib sur la PK d'autres médicaments

Chez les volontaires sains de sexe féminin, la co-administration de tofacitinib n'a pas eu d'effet sur la PK des contraceptifs oraux, du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol.

Chez les patients atteints de PR, la co-administration de tofacitinib avec le MTX 15 – 25 mg une fois par semaine a induit une diminution de l'AUC et de la C_{max} du MTX de 10 % et 13 %, respectivement. L'ampleur de la diminution de l'exposition au MTX ne justifie pas une modification de la dose de MTX.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation du tofacitinib chez la femme enceinte. Il a été démontré que le tofacitinib était tératogène chez le rat et le lapin et qu'il affectait la parturition et le développement péri/post-natal (voir rubrique 5.3).

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

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec tofacitinib et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

Allaitement

Il n'est pas connu si tofacitinib est excrété dans le lait maternel humain. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Le tofacitinib était excrété dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, l'utilisation de tofacitinib pendant l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. Le tofacitinib a altéré la fertilité de rats femelles mais pas de rats mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tofacitinib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Polyarthrite rhumatoïde

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves (voir rubrique 4.4). Dans l'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie (1,7 %), zona (0,6 %), infections des voies urinaires (0,4 %), cellulite (0,4 %), diverticulite (0,3 %) et appendicite (0,2 %). Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosse, candidose œsophagienne, zona multimétamérique, infection à cytomégalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioïdomycose).

Au cours des études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo ou MTX, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées (3,9 %), infections des voies respiratoires supérieures (3,8 %), infection virale des voies aériennes supérieures (3,3 %), diarrhée (2,9 %), nausées (2,7 %) et hypertension (2,2 %).

Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un événement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement au cours des 3 premiers mois dans les études cliniques contrôlées, étaient le zona (0,19 %) et la pneumonie (0,15 %).

Rhumatisme psoriasique

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de RP actif traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib.

Spondylarthrite ankylosante

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de SA active traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib.

Rectocolite hémorragique

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour au cours des études d'induction étaient des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthralgies.

Au cours des études d'induction et d'entretien, dans les groupes de traitement tofacitinib et placebo, les catégories les plus fréquentes d'effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales et les infections, et l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'aggravation de la RCH.

Globalement, le profil de sécurité observé chez les patients atteints de RCH traités avec tofacitinib était cohérent avec le profil de sécurité de tofacitinib dans l'indication de PR.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA et de RCH et sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 8 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Pneumonie Grippe Zona Infection des voies urinaires Sinusite Bronchite Rhinopharyngite Pharyngite	Tuberculose Diverticulite Pyélonéphrite Cellulite Herpès simplex Gastro-entérite virale Infection virale	Septicémie Sepsis urinaire TB disséminée Bactériémie Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie à pneumocoque Pneumonie bactérienne Infection à cytomégalovirus Arthrite bactérienne	Tuberculose du système nerveux central Méningite à cryptocoque Fasciite nécrosante Encéphalite Bactériémie à staphylocoque Infection à complexe <i>Mycobacterium avium</i> Infection mycobactérienne atypique	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Cancer du poumon Cancers cutanés non mélanomateux	Lymphome		

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie Anémie	Leucopénie Neutropénie			
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité* Angioœdème* Urticaire*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Dyslipidémie Hyperlipidémie Déshydratation			
Affections psychiatriques		Insomnie			
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies			
Affections cardiaques		Infarctus du myocarde			
Affections vasculaires	Hypertension	Maladie thromboembolique veineuse**			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Congestion des sinus			
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales Vomissements Diarrhée Nausées Gastrite Dyspepsie				
Affections hépatobiliaires		Stéatose hépatique Enzymes hépatiques augmentées Transaminases augmentées Gamma-glutamyl transférase augmentée	Exploration fonctionnelle hépatique anormale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Érythème Prurit			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Tuméfaction articulaire Tendinite	Douleur musculo-squelettique		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fièvre Fatigue			

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Investigations	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Créatinine sanguine augmentée Cholestérol sanguin augmenté Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées Prise de poids			
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		Entorse d'un ligament Claquage de muscle			

* Données issues des notifications spontanées

** La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (EP), la thrombose veineuse profonde (TVP) et la thrombose veineuse rétinienne.

Description de certains effets indésirables

Maladie thromboembolique veineuse

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste étude randomisée post-autorisation (N = 4 362) évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV) supplémentaire, une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubrique 5.1). La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné des décès. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,17 (0,08 – 0,33), de 0,50 (0,32 – 0,74) et de 0,06 (0,01 – 0,17) patient avec des événements pour 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement 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 le tofacitinib 10 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1). Chez les patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée, la majorité (97 %) présentait des facteurs de risque de MTEV.

Spondylarthrite ankylosante

Au cours des études cliniques contrôlées randomisées combinées de phase 2 et de phase 3, aucun événement de MTEV n'a été observé chez les 420 patients (233 patient-années d'observation) recevant du tofacitinib jusqu'à 48 semaines.

Rectocolite hémorragique (RCH)

Au cours de l'essai d'extension en cours portant sur la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sous-jacents.

Infections

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes recevant tofacitinib en monothérapie 5 mg deux fois par jour (616 patients au total) et 10 mg deux fois par jour (642 patients au total) étaient de 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients), respectivement,

contre 18,9 % (23 patients) dans le groupe placebo (122 patients au total). Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3 menées chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD (973 patients au total) et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD (969 patients au total) étaient de 21,3 % (207 patients) et 21,8 % (211 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (559 patients au total).

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

Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinib dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée (au total 4 867 patients) était de 46,1 patients avec des événements pour 100 patient-années (43,8 et 47,2 patients avec des événements pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients en monothérapie (1 750 patients au total), les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD (3 117 patients au total), les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Spondylarthrite ankylosante

Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, pendant la période contrôlée contre placebo allant jusqu'à 16 semaines, la fréquence des infections dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour (185 patients) était de 27,6 % et la fréquence dans le groupe placebo (187 patients) était de 23,0 %. Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, parmi les 316 patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 48 semaines, la fréquence des infections était de 35,1 %.

Rectocolite hémorragique

Au cours des études d'induction randomisées de phase 2/3, de 8 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 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, les taux de patients présentant des infections étaient de 35,9 % (71 patients) dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour, contre 24,2 % (48 patients) dans le groupe placebo.

Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, les infections les plus fréquemment rapportées étaient les rhinopharyngites, qui sont survenues chez 18,2 % des patients (211 patients).

Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, le taux d'incidence global des infections était de 60,3 événements pour 100 patient-années (concernant 49,4 % des patients ; pour un total de 572 patients).

Infections graves

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours des études cliniques contrôlées de 6 mois et de 24 mois, le taux d'infections graves dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie était de 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années. Dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie, le taux était de 1,6 patient avec des événements pour 100 patient-années, le taux était de 0 événement pour 100 patient-années pour le groupe placebo, et le taux était de 1,9 patient avec des événements pour 100 patient-années pour le groupe MTX.

Au cours des études de 6 mois, 12 mois et 24 mois, les taux d'infections graves dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD

étaient de 3,6 et 3,4 patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement, contre 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années dans le groupe placebo plus DMARD.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les taux globaux d'infections graves étaient de 2,4 et 3,0 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Les infections graves les plus fréquentes comprenaient la pneumonie, le zona, l'infection des voies urinaires, la cellulite, la gastro-entérite et la diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une vaste étude de sécurité randomisée post-autorisation (N = 4 362) menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation dose-dépendante des infections graves a été observée avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF (voir rubrique 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 ; 3,37), de 3,64 (3,11 ; 4,23) et de 2,44 (2,02 ; 2,92) patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement. Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (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 le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement.

Spondylarthrite ankylosante

Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, parmi les 316 patients traités avec le tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant une durée maximale de 48 semaines, une infection grave (méningite aseptique) a été observée, ce qui représente un taux de 0,43 patient présentant des événements pour 100 patient-années.

Rectocolite hémorragique

Les taux d'incidence et les types d'infections graves au cours des études cliniques de la RCH ont été généralement similaires à ceux qui avaient été rapportés au cours des études cliniques de la PR pour les groupes de traitement avec tofacitinib en monothérapie.

Infections graves chez les personnes âgées

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 des infections graves parmi les patients âgés de 65 ans et plus traités avec tofacitinib était supérieure à celle observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (4,8 pour 100 patient-années *versus* 2,4 pour 100 patient-années, respectivement).

Au cours d'une vaste étude de sécurité randomisée post-autorisation (N = 4 362) menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation des infections graves a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux inhibiteurs du TNF et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4). Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans étaient de 4,03 (3,02 , 5,27), de 5,85 (4,64 , 7,30) et de 3,73 (2,81 , 4,85) patients avec des événements pour 100 patient-années pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF, respectivement.

Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour les infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans 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 par jour, respectivement.

Infections graves au cours d'une étude de tolérance non interventionnelle post-autorisation

Les données d'une étude de tolérance non interventionnelle post-autorisation ayant évalué le tofacitinib chez des patients atteints de PR provenant d'un registre (US Corrona) ont révélé qu'un taux d'incidence

numériquement plus élevé d'infections graves a été observé pour le comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour par rapport au comprimé pelliculé de 5 mg administré deux fois par jour. Les taux d'incidence bruts (IC à 95 %) (c'est-à-dire non ajustés en fonction de l'âge ou du sexe) depuis la disponibilité de chaque formulation à 12 mois après l'instauration du traitement ont été de 3,45 (1,93 ; 5,69) et de 2,78 (1,74 ; 4,21) et à 36 mois de 4,71 (3,08 ; 6,91) et de 2,79 (2,01 ; 3,77) patients avec des événements pour 100 patient-années dans le groupe des comprimés à libération prolongée de 11 mg administrés une fois par jour et des comprimés pelliculés de 5 mg administrés deux fois par jour, respectivement. Le rapport de risque non ajusté a été de 1,30 (IC à 95 % : 0,67 ; 2,50) à 12 mois et de 1,93 (IC à 95 % : 1,15 ; 3,24) à 36 mois pour la dose de 11 mg une fois par jour en comprimés à libération prolongée par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour en comprimés pelliculés. Les données reposent sur un petit nombre de patients avec des événements observés présentant des intervalles de confiance relativement larges et une durée de suivi limitée.

Réactivation virale

Les patients traités avec tofacitinib japonais ou coréens, les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques, les patients présentant une NAL inférieure à 1000 cellules/mm³, ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation des cas de zona a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) du zona pour les traitements par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 3,75 (3,22 ; 4,34), 3,94 (3,38 ; 4,57) et 1,18 (0,90 ; 1,52) patients avec événements pour 100 patient-années.

Analyses biologiques

Lymphocytes

Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 1,9% des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4% des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour.

Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAL observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR.

Neutrophiles

Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAN en dessous de 1 000 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,08 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Aucune baisse confirmée de la NAN en dessous de 500 cellules/mm³ n'a été observée parmi les groupes de traitement. Aucune relation claire n'a été établie entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, le profil et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restés cohérents avec ceux observés dans les études cliniques contrôlées (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAN observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR.

Plaquettes

Les patients des études cliniques contrôlées de phase 3 (PR, RP, SA, RCH) devaient avoir une numération plaquettaire $\geq 100\ 000$ cellules/mm³ pour être éligibles au recrutement, par conséquent, aucune information n'est disponible pour les patients ayant une numération plaquettaire $< 100\ 000$ cellules/mm³ avant le début du traitement par tofacitinib.

Tests des enzymes hépatiques

Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées de façon peu fréquente chez les patients atteints de PR. Chez ces patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du DMARD concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinib ou la diminution de la dose de tofacitinib, a entraîné une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques.

Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 3 mois), (Étude I, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois), (Étude VI, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 7,1 %, 3,0 % et 3,0 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 3,3 %, 1,6 % et 1,5 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours de la période contrôlée des études de phase 3 sur la PR chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARDs (0 – 3 mois), (Étude II–V, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de ces études, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, en monothérapie, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez $< 1,0\%$ des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez $< 1,0\%$ des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, des élévations de l'ALAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de

tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF. Des élévations de l'ASAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 3,21 %, 4,57 % et 2,38 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF.

Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des tests des enzymes hépatiques observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR.

Lipides

Des élévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) ont d'abord été observées 1 mois après l'initiation du traitement avec tofacitinib au cours des études cliniques contrôlées en double aveugle portant sur la PR. Ces élévations ont été observées à un mois et sont restées stables par la suite.

Les variations des paramètres lipidiques observées entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 – 24 mois) au cours des études cliniques contrôlées portant sur la PR, sont présentées ci-dessous :

- Le LDL-cholestérol 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 à 12 mois, et a augmenté de 16 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois.
- Le HDL-cholestérol 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 à 12 mois, et a augmenté de 19 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois.

À l'arrêt du traitement avec tofacitinib, les taux de lipides sont revenus aux valeurs initiales.

Les rapports LDL-cholestérol / HDL-cholestérol et les rapports apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 moyens étaient globalement stables chez les patients traités avec tofacitinib.

Dans une étude clinique contrôlée sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de l'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statines.

Dans les populations d'étude de tolérance à long terme sur la PR, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés.

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les modifications des paramètres lipidiques entre le début de l'étude et 24 mois après sont résumées ci-dessous :

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

Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des lipides observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR.

Infarctus du myocarde

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des infarctus du myocarde non fatals pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,37 (0,22 – 0,57), de 0,33 (0,19 – 0,53) et de 0,16 (0,07 – 0,31) événements pour 100 patients-années. Quelques infarctus du myocarde fatals ont été rapportés avec des taux similaires chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Tumeurs malignes (sauf CCNM)

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des cancers du poumon pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,23 (0,12 – 0,40), de 0,32 (0,18 – 0,51) et de 0,13 (0,05 – 0,26) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Les taux d'incidence (IC à 95 %) des lymphomes pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,07 (0,02 – 0,18), de 0,11 (0,04 – 0,24) et de 0,02 (0,00 – 0,10) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et RP juvénile

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 de fréquence avec ceux observés chez les patients adultes atteints de PR, à l'exception de certaines infections (grippe, pharyngite, sinusite, infection virale) et de troubles gastro-intestinaux ou généraux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre, céphalées, toux), qui ont été plus fréquents dans la population pédiatrique atteinte d'AJI. Le MTX était le csDMARD le plus fréquemment utilisé en association (au Jour 1, 156 des 157 patients sous csDMARD ont pris du MTX). Il n'existe pas de données suffisantes concernant le profil de sécurité de tofacitinib utilisé en association avec d'autres csDMARD.

Infections

Dans la phase en double aveugle de l'étude pivot de phase 3 (étude JIA-I), l'infection était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (44,3 %). Les infections étaient généralement d'intensité légère à modérée.

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

Dans la population intégrée de sécurité, 3 patients ont présenté des événements non graves de zona pendant la fenêtre de déclaration, ce qui représente un taux d'incidence de 0,82 patient avec des événements pour 100 patient-années. Un (1) patient supplémentaire a présenté un événement de zona grave en dehors de la fenêtre de déclaration.

Événements hépatiques

Les patients de l'étude pivot dans l'AJI devaient présenter des taux d'ASAT et d'ALAT inférieurs à 1,5 fois la limite supérieure de la normale pour être éligibles au recrutement. Dans la population intégrée de sécurité, 2 patients ont présenté des élévations de l'ALAT ≥ 3 fois la LSN lors de 2 visites consécutives. Aucun de ces événements n'a répondu aux critères de la loi de Hy. Les deux patients ont été sous traitement de fond par MTX et chaque événement s'est résolu après l'arrêt du MTX et l'arrêt définitif de tofacitinib.

Tests de laboratoire

Les modifications des tests de laboratoire chez les patients atteints d'AJI dans le cadre du programme de développement clinique ont été conformes à celles observées chez les patients adultes atteints de PR. Les patients de l'étude pivot sur l'AJI devaient avoir une numération plaquettaire $\geq 100\ 000$ cellules/mm³ pour être éligibles au recrutement ; par conséquent, aucune information n'est disponible pour les patients atteints d'AJI présentant une numération plaquettaire $< 100\ 000$ cellules/mm³ avant de commencer le traitement par tofacitinib.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de tofacitinib. Le traitement doit être symptomatique et de support.

Les données pharmacocinétiques indiquent que jusqu'à une dose unique de 100 mg administrée à des volontaires sains, plus de 95 % de la dose administrée serait éliminée dans les 24 heures.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classes pharmacothérapeutiques : Immunosuppresseurs, Immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA29

Mécanisme d'action

Tofacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). Dans les essais enzymatiques, tofacitinib inhibe les JAK1, JAK2 et JAK3 ainsi que, dans une moindre mesure, la TyK2. En revanche, tofacitinib présente un degré élevé de sélectivité contre les autres kinases du génome humain. Dans les cellules humaines, tofacitinib inhibe préférentiellement la signalisation par les récepteurs hétérodimériques des cytokines associés à JAK3 et/ou à JAK1 et montre une sélectivité fonctionnelle pour les récepteurs des cytokines qui signalent via les paires de JAK2. L'inhibition des JAK1 et JAK3 par tofacitinib atténue la signalisation des interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) et des interférons de type I et de type II, ce qui entraînera une modulation des réponses immunitaire et inflammatoire.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de PR, le traitement avec tofacitinib s'étendant jusqu'à 6 mois a été associé à des réductions dose-dépendantes de cellules tueuses naturelles (NK : *Natural Killer*) CD16/56+ dans la circulation, avec une réduction maximale estimée apparaissant approximativement 8 à 10 semaines après

initiation du traitement. Ces fluctuations disparaissent généralement dans les 2 à 6 semaines suivant l'arrêt du traitement. Le traitement avec tofacitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des numérations des lymphocytes B. Les fluctuations des numérations des lymphocytes T et des sous-populations de lymphocytes T circulants (CD3+, CD4+ et CD8+) étaient faibles et variables.

Après un traitement à long terme (traitement avec tofacitinib d'une durée médiane d'environ 5 ans), les numérations des CD4+ et CD8+ ont présenté des réductions médianes de 28 % et 27 % respectivement, par rapport à l'inclusion. Contrairement à la diminution observée après l'administration à court terme, le taux de cellules tueuses naturelles CD16/56+ a présenté une augmentation médiane de 73 % par rapport à l'inclusion. Après le traitement à long terme avec tofacitinib, la numération des lymphocytes B CD19+ n'a présenté aucune augmentation ultérieure. Toutes ces sous-populations de lymphocytes sont revenues aux valeurs initiales suite à l'arrêt temporaire du traitement. Aucune relation entre les infections graves ou opportunistes ou le zona et les numérations des sous-populations de lymphocytes n'a été identifiée (voir rubrique 4.2 pour la surveillance de la numération absolue des lymphocytes).

Chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib sur une période de 6 mois, les variations des taux sériques totaux d'IgG, IgM et IgA étaient faibles, non doses-dépendantes et semblables à celles observées sous placebo, témoignant d'une absence de suppression de la réponse humorale systémique.

Après le traitement avec tofacitinib chez des patients atteints de PR, des baisses rapides des taux de CRP (protéine C réactive) ont été observées et maintenues tout au long du traitement. Les fluctuations de la CRP observées avec le traitement avec tofacitinib ne disparaissent pas totalement dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement, témoignant d'une activité pharmacodynamique prolongée par rapport à la demi-vie.

Études sur les vaccins

Au cours d'une étude clinique contrôlée menée chez des patients atteints de PR prenant tofacitinib 10 mg deux fois par jour ou placebo, le nombre de patients répondeurs au vaccin antigrippal était similaire dans les deux groupes : tofacitinib (57 %) et placebo (62 %). En ce qui concerne le vaccin antipneumococcique polysaccharidique, le nombre de répondeurs était le suivant : 32 % chez les patients traités avec tofacitinib et MTX ; 62 % chez ceux traités avec tofacitinib en monothérapie ; 62 % chez ceux traités par MTX en monothérapie ; et 77 % chez ceux recevant le placebo. La signification clinique de ces observations n'est pas connue. Néanmoins, des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude sur le vaccin antigrippal et le vaccin antipneumococcique polysaccharidique chez des patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour à long terme.

Une étude contrôlée a été menée chez des patients atteints de PR recevant un traitement de fond concomitant par MTX et immunisés avec un vaccin vivant atténué contre le virus de l'herpès 2 à 3 semaines avant l'initiation d'un traitement de 12 semaines avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou un placebo. Des preuves de réponses humorale et à médiation cellulaire au VZV ont été observées à la fois chez les patients traités avec tofacitinib et ceux recevant le placebo à 6 semaines. Les réponses ont été semblables à celles observées chez les volontaires sains âgés de 50 ans et plus. Un patient n'ayant aucun antécédent de varicelle et aucun anticorps anti-varicelle à l'inclusion a présenté une dissémination de la souche vaccinale de la varicelle 16 jours après la vaccination. Le traitement avec tofacitinib a été arrêté et le patient s'est rétabli suite à l'administration d'un médicament antiviral aux doses habituelles. Ce patient a ensuite présenté une réponse humorale et cellulaire robuste, quoique retardée, au vaccin (voir rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la tolérance des comprimés pelliculés de tofacitinib ont été évaluées au cours de 6 études multicentriques, randomisées, contrôlées en double aveugle chez des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'une PR active diagnostiquée selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR).

Le Tableau 9 fournit des informations concernant le schéma des études et les caractéristiques de la population.

Tableau 9 : Etudes cliniques de phase 3 portant sur le tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour chez des patients atteints de PR

Études	Étude I (ORAL Solo)	Étude II (ORAL Sync)	Étude III (ORAL Standard)	Étude IV (ORAL Scan)	Étude V (ORAL Step)	Étude VI (ORAL Start)	Étude VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Patients naïfs de MTX ^a	MTX-IR
Témoin	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Traitement de fond	Aucun ^b	csDMARDs	MTX	MTX	MTX	Aucun ^b	3 groupes parallèles : <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib en monothérapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Principales caractéristiques	Monothérapie	Divers csDMARDs	Témoin actif (ADA)	Radiographie	TNFi-IR	Monothérapie, comparateur actif (MTX), radiographie	Tofacitinib avec et sans MTX comparé à ADA avec MTX
Nombre de patients traités	610	792	717	797	399	956	1 146
Durée totale de l'étude	6 mois	1 an	1 an	2 ans	6 mois	2 ans	1 an
Co-critères principaux d'évaluation de l'efficacité ^c	Mois 3 : ACR20 Score HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6	Mois 6 : ACR20 DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 6 : ACR20 DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 6 : ACR20 STSm DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 3 : ACR20 Score HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6	Mois 6 : STSm ACR70	Mois 6 : ACR50
Durée minimale sous placebo avant le recours au tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour	Mois 3	Mois 6 (les sujets sous placebo ayant présenté une amélioration < 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses sont passés au tofacitinib à 3 mois)			Mois 3	NA	NA

^a. ≤ 3 doses hebdomadaires (naïfs de MTX).

^b. Les antipaludiques étaient autorisés.

^c. Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : variation moyenne du STSm par rapport à l'inclusion ; pourcentage de sujets obtenant des réponses ACR20 ou ACR70 ; variation moyenne du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion ; pourcentage de sujets atteignant un DAS28-4(VS) < 2,6 (rémission).

STSm = Score total de Sharp modifié, ACR20(70) = amélioration ≥ 20 % du score ACR (*American College of Rheumatology*) (≥ 70 %), DAS28 = score d'activité de la maladie sur 28 articulations, VS = vitesse de sédimentation, HAQ-DI = Indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle, IR : (*inadequate responder*) patients ayant présenté une réponse inadéquate au traitement, DMARD = (*Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) traitement de fond antirhumatismal, csDMARD = DMARD synthétique conventionnel, TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale, NA = non applicable
ADA = adalimumab, MTX = méthotrexate.

Réponse clinique

Réponse ACR

Les pourcentages de patients traités par tofacitinib obtenant des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 au cours des études ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start, et ORAL Strategy sont présentés dans le Tableau 10. Dans toutes les études, les patients traités soit par 5 mg soit par 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ont présenté des taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 statistiquement significatifs à 3 et 6 mois en comparaison aux patients sous placebo (ou *versus* MTX dans l'étude ORAL Start).

Au cours de l'étude ORAL Strategy, les réponses au tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX étaient numériquement similaires à celles de l'adalimumab 40 mg + MTX et les deux étaient numériquement plus élevées que celles du tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

L'effet thérapeutique était similaire chez les patients, indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse était rapide (dès la 2^e semaine dans les études ORAL Solo, ORAL Sync et ORAL Step) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Tout comme pour la réponse ACR globale observée chez les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour, une amélioration constante a été observée pour chacun des composants de la réponse ACR par rapport à l'inclusion, notamment : nombre d'articulations gonflées et douloureuses ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; indices d'invalidité ; évaluation de la douleur et CRP en comparaison avec les patients recevant le placebo plus MTX ou d'autres DMARDs dans toutes les études.

Tableau 10 : Proportion (%) de patients ayant une réponse ACR

ORAL Solo : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs					
Critère	Temps	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie N = 241		Tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie N = 243
ACR20	Mois 3	26	60***		65***
	Mois 6	NA	69		71
ACR50	Mois 3	12	31***		37***
	Mois 6	NA	42		47
ACR70	Mois 3	6	15*		20***
	Mois 6	NA	22		29
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs					
Critère	Temps	Placebo + DMARDs N = 158	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + DMARDs N = 312		Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + DMARDs N = 315
ACR20	Mois 3	27	56***		63***
	Mois 6	31	53***		57***
	Mois 12	NA	51		56
ACR50	Mois 3	10	27***		33***
	Mois 6	13	34***		36***
	Mois 12	NA	33		42
ACR70	Mois 3	2	8**		14***
	Mois 6	3	13***		16***
	Mois 12	NA	19		25
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX					
Critère	Temps	Placebo N = 105	Tofacitinib deux fois par jour + MTX		Adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines + MTX N = 199
ACR20			5 mg N = 198	10 mg N = 197	
	Mois 3	26	59***	57***	56***
	Mois 6	28	51***	51***	46**
ACR50	Mois 12	NA	48	49	48
	Mois 3	7	33***	27***	24***
	Mois 6	12	36***	34***	27**
ACR70	Mois 12	NA	36	36	33
	Mois 3	2	12**	15***	9*

	Mois 6	2	19***	21***	9*
	Mois 12	NA	22	23	17
ORAL Scan : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX					
Critère	Temps	Placebo + MTX N = 156	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N = 316	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N = 309	
ACR20	Mois 3	27	55***	66***	
	Mois 6	25	50***	62***	
	Mois 12	NA	47	55	
	Mois 24	NA	40	50	
ACR50	Mois 3	8	28***	36***	
	Mois 6	8	32***	44***	
	Mois 12	NA	32	39	
	Mois 24	NA	28	40	
ACR70	Mois 3	3	10**	17***	
	Mois 6	1	14***	22***	
	Mois 12	NA	18	27	
	Mois 24	NA	17	26	
ORAL Step : patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF					
Critère	Temps	Placebo + MTX N = 132	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N = 133	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N = 134	
ACR20	Mois 3	24	41*	48***	
	Mois 6	NA	51	54	
ACR50	Mois 3	8	26***	28***	
	Mois 6	NA	37	30	
ACR70	Mois 3	2	14***	10*	
	Mois 6	NA	16	16	
ORAL Start : patients naïfs de MTX					
Critère	Temps	MTX N = 184	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie N = 370	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie N = 394	
ACR20	Mois 3	52	69***	77***	
	Mois 6	51	71***	75***	
	Mois 12	51	67**	71***	
	Mois 24	42	63***	64***	
ACR50	Mois 3	20	40***	49***	
	Mois 6	27	46***	56***	
	Mois 12	33	49**	55***	
	Mois 24	28	48***	49***	
ACR70	Mois 3	5	20***	26***	
	Mois 6	12	25***	37***	
	Mois 12	15	28**	38***	
	Mois 24	15	34***	37***	
ORAL Strategy : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX					
Critère	Temps	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 384	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + 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 12	61,72	70,21†	67,62
ACR 50	Mois 3	31,51	40,96†	37,31
	Mois 6	38,28	46,01†	43,78
	Mois 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Mois 3	13,54	19,41†	14,51
	Mois 6	18,23	25,00†	20,73
	Mois 12	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05 ; **p < 0,001 ; ***p < 0,0001 *versus* placebo (versus MTX pour ORAL Start) ;

†p < 0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX *versus* tofacitinib 5 mg pour ORAL Strategy (valeurs de p normales sans ajustement pour comparaisons multiples)

N = nombre de sujets analysés ; ACR20/50/70 = amélioration ≥ 20, 50, 70 % du score ACR (*American College of Rheumatology*) ; NA = non applicable; MTX = méthotrexate.

Réponse DAS28-4(VS)

Les patients inclus dans les études de phase 3 ont présenté un score d'activité de la maladie (DAS28-4[VS]) moyen de 6,1 – 6,7 à l'inclusion. Des réductions significatives du DAS28-4(VS) par rapport à l'inclusion (amélioration moyenne) de 1,8 – 2,0 et 1,9 – 2,2 ont été observées chez les patients traités avec tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement, en comparaison avec les patients recevant le placebo (0,7 – 1,1) à 3 mois. La proportion de patients atteignant une rémission clinique DAS28 (DAS28-4[VS] < 2,6) dans les études ORAL Step, ORAL Sync et ORAL Standard est présentée dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Nombre (%) de sujets atteignant une rémission DAS28-4(VS) < 2,6 à 3 et 6 mois

	Temps d'évaluation	N	%
ORAL Step: patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Mois 3	133	6
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Mois 3	134	8*
Placebo + MTX	Mois 3	132	2
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Mois 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour	Mois 6	315	11***
Placebo	Mois 6	158	3
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Mois 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Mois 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC toutes les deux semaines + MTX	Mois 6	199	6*
Placebo + MTX	Mois 6	105	1

*p < 0,05 ; ***p < 0,0001 *versus* placebo ; SC = voie sous cutanée ; N = nombre de sujets analysés ; DAS28 = score d'activité de la maladie sur 28 articulations ; VS = vitesse de sédimentation.

Réponse radiographique

Dans les études ORAL Scan et ORAL Start, l'inhibition de la progression des lésions structurales a été évaluée par radiographie et exprimée comme la variation moyenne par rapport à l'inclusion du STSm et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement de l'interligne articulaire (PIA), à 6 et 12 mois.

Dans l'étude ORAL Scan, tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus un traitement de fond par MTX a entraîné une inhibition significativement plus importante de la progression des lésions structurales par rapport au placebo plus MTX à 6 et 12 mois. Administré à une dose de 5 mg deux fois par jour, tofacitinib plus MTX présentait des effets similaires sur la progression moyenne des lésions structurales (non statistiquement significatifs). Les analyses des scores d'érosion et de PIA étaient cohérentes avec les résultats globaux.

Dans le groupe placebo plus MTX, 78 % des patients ne présentaient pas de progression radiographique à 6 mois (variation du STSm inférieure ou égale à 0,5), contre 89 % et 87 % des patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg (plus MTX) deux fois par jour respectivement (résultats tous deux significatifs *versus* placebo plus MTX).

Dans l'étude ORAL Start, le tofacitinib en monothérapie a entraîné une inhibition significativement plus importante de la progression des lésions structurales par rapport au MTX, à 6 et 12 mois, comme illustré dans le Tableau 12, inhibition qui s'est également maintenue à 24 mois. Les analyses des scores d'érosion et de PIA étaient cohérentes avec les résultats globaux.

Dans le groupe MTX, 70 % des patients ne présentaient pas de progression radiographique à 6 mois, contre 83 % et 90 % des patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour respectivement, résultats tous deux significatifs *versus* MTX.

Tableau 12 : Progression radiographique à 6 et 12 mois

ORAL Scan: patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX					
	Placebo + MTX N=139 Moyenne (ET)^a	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N=277 Moyenne (ET)^a	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX Différence moyenne par rapport au placebo^b (IC)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N=290 Moyenne (ET)^a	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX Différence moyenne par rapport au placebo^b (IC)
STSm ^c Valeur initiale	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mois 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7 ; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8 ; 0,0)
Mois 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3 ; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5 ; -0,2)
ORAL Start: patients naïfs de MTX					
	MTX N=168 Moyenne (ET)^a	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N=344 Moyenne (ET)^a	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour Différence moyenne par rapport au MTX^d (IC)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N=368 Moyenne (ET)^a	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour Différence moyenne par rapport au MTX^d (IC)
STSm ^c Valeur initiale	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mois 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0 ; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2 ; -0,4)
Mois 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4 ; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8 ; -0,8)

^a ET = Ecart Type

^b Différence entre les moyennes des moindres carrés du tofacitinib moins placebo (IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %)

^c Les données à 6 mois et 12 mois représentent l'évolution moyenne par rapport à l'inclusion

^d Différence entre les moyennes des moindres carrés du tofacitinib moins MTX (IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %)

Réponse de la fonction physique et résultats liés à la santé

Tofacitinib, administré seul ou en association avec du MTX, a démontré des améliorations de la fonction physique, comme l'indique le score HAQ-DI. Les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration de la fonction physique significativement plus importante par rapport à l'inclusion et en comparaison avec le placebo à 3 mois (études ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard et ORAL Step) et à 6 mois (études ORAL Sync et ORAL Standard). Les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration de la fonction physique significativement plus importante en comparaison avec le placebo dès la 2^e semaine dans les études ORAL Solo et ORAL Sync. Les variations du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion au cours des études ORAL Standard, ORAL Step et ORAL Sync sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Variation moyenne des moindres carrés (MC) du score HAQ-DI à 3 mois par rapport à l'inclusion

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Adalimumab 40 mg une semaine sur deux + MTX
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX			
N=96	N=185	N=183	N=188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step : patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF			
N=118	N=117	N=125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + DMARD(s)	
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs			
N=147	N=292	N=292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p<0,0001 ; tofacitinib *versus* placebo + MTX ; MC = moindres carrés ; N = nombre de patients ; NA = non applicable ; score HAQ-DI = indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire d'état de santé SF-36 (*Short Form Health Survey -36*). Comparés aux patients sous placebo, les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration significativement plus importante par rapport à l'inclusion du score SF-36 sur l'ensemble des 8 domaines ainsi qu'au niveau des scores des composantes physiques (PCS : *Physical Component Summary*) et des composantes mentales (MCS : *Mental Component Summary*) à 3 mois dans les études ORAL Solo, ORAL Scan et ORAL Step. Dans l'étude ORAL Scan, les améliorations moyennes du SF-36 se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités avec tofacitinib.

L'amélioration de la fatigue a été évaluée à l'aide de l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) à 3 mois, dans l'ensemble des études. Dans l'ensemble des 5 études, comparés aux patients sous placebo, les patients traités avec tofacitinib 5 et 10 mg deux fois par jour ont présenté des améliorations significativement plus importantes de leur niveau de fatigue par rapport à l'inclusion. Dans les études ORAL Standard et ORAL Scan, les améliorations moyennes du FACIT-F se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités avec tofacitinib.

Une amélioration du sommeil a été évaluée à l'aide des indices I et II des troubles du sommeil du questionnaire MOS-Sleep (*Medical Outcomes Study Sleep*) à 3 mois dans l'ensemble des études. Dans les études ORAL Sync, ORAL Standard et ORAL Scan, comparés aux patients sous placebo, les patients ayant reçu de tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour ont présenté des améliorations significativement plus importantes sur les deux échelles par rapport à l'inclusion. Dans les études ORAL Standard et ORAL

Scan, les améliorations moyennes des deux échelles se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités par tofacitinib.

Maintien des réponses cliniques

Le maintien de l'effet thérapeutique a été évalué par les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 au cours d'études d'une durée s'étendant jusqu'à deux ans. Les variations du score HAQ-DI moyen et du DAS28-4(VS) se sont maintenues dans les deux groupes de traitement avec tofacitinib jusqu'à la fin des études.

Les preuves d'un maintien de l'efficacité du tofacitinib sur une durée allant jusqu'à 5 ans sont également apportées à partir de données issues d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, ainsi que d'études en ouvert de suivi à long terme jusqu'à 8 ans clôturées.

Données de sécurité contrôlées à long terme

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) était une vaste étude (N = 4362), post-autorisation randomisée contre comparateur actif, évaluant la sécurité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (facteurs de risque CV définis comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires). Pour la majorité (plus de 90 %) des patients sous tofacitinib qui étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs, la durée de tabagisme était supérieure à 10 ans, avec une médiane de 35,0 et 39,0 années de tabagisme, respectivement. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les patients ont été randomisés en ouvert pour recevoir selon un rapport 1/1/1 soit le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit un inhibiteur du TNF (l'inhibiteur du TNF était l'éta nercept 50 mg une fois par semaine ou l'adalimumab 40 mg une semaine sur deux). Les critères d'évaluation principaux étaient : tumeurs malignes avérées (sauf CCNM) et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) avérés ; l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ont été soumises à l'insu. Il s'agissait d'une étude dont la puissance était événement-dépendante qui nécessitait également le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Le traitement à l'étude tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients sont passés à 5 mg deux fois par jour en raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-dépendant. Pour les patients du bras de traitement par tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour, les données collectées avant et après le changement posologique ont été analysées dans leur groupe de traitement randomisé initial.

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec l'inhibiteur du TNF, étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le HR était supérieure au critère de non-infériorité prédéfini de 1,8 pour les MACE avérés et les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM).

Les résultats concernant les MACE avérés, les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM), et certains autres événements sont présentés ci-dessous.

MACE (dont infarctus du myocarde) et maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Une augmentation des infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF. Une augmentation dose-dépendante des

événements de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 14 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les MACE, les infarctus du myocarde et les maladies thromboemboliques veineuses

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^a	Tous les tofacitinib^b	Inhibiteur du TNF (TNFi)
MACE^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,91 (0,67 ; 1,21)	1,05 (0,78 ; 1,38)	0,98 (0,79 ; 1,19)	0,73 (0,52 ; 1,01)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,24 (0,81 ; 1,91)	1,43 (0,94 ; 2,18)	1,33 (0,91 ; 1,94)	
IM fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,00 (0,00 ; 0,07)	0,06 (0,01 ; 0,18)	0,03 (0,01 ; 0,09)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	0,00 (0,00 ; Inf)	1,03 (0,21 ; 5,11)	0,50 (0,10 ; 2,49)	
IM non fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,37 (0,22 ; 0,57)	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,35 (0,24 ; 0,48)	0,16 (0,07 ; 0,31)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,32 (1,02 ; 5,30)	2,08 (0,89 ; 4,86)	2,20 (1,02 ; 4,75)	
MTEV^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,70 (0,49 ; 0,99)	0,51 (0,38 ; 0,67)	0,20 (0,10 ; 0,37)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,66 (0,76 ; 3,63)	3,52 (1,74 ; 7,12)	2,56 (1,30 ; 5,05)	
EP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,17 (0,08 ; 0,33)	0,50 (0,32 ; 0,74)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,93 (0,79 ; 10,83)	8,26 (2,49 ; 27,43)	5,53 (1,70 ; 18,02)	
TVP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,21 (0,11 ; 0,38)	0,31 (0,17 ; 0,51)	0,26 (0,17 ; 0,38)	0,14 (0,06 ; 0,29)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,54 (0,60 ; 3,97)	2,21 (0,90 ; 5,43)	1,87 (0,81 ; 4,30)	

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

^b Association de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

^c Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant son arrêt.

^d Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, EP = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement d'un IM (mortel ou non mortel) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge \geq 65 ans, homme, tabagisme actif ou ancien, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (dont infarctus du myocarde, coronaropathie, angor stable ou procédures coronariennes) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tumeurs malignes

Une augmentation des tumeurs malignes (sauf CCNM) en particulier des cancers du poumon, des lymphomes et une augmentation des CCNM a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF.

Tableau 15 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Tumeurs malignes (sauf CCNM)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	1,13 (0,87 ; 1,45)	1,13 (0,86 ; 1,45)	1,13 (0,94 ; 1,35)	0,77 (0,55 ; 1,04)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,47 (1,00 ; 2,18)	1,48 (1,00 ; 2,19)	1,48 (1,04 ; 2,09)	
Cancer du poumon				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,23 (0,12 ; 0,40)	0,32 (0,18 ; 0,51)	0,28 (0,19 ; 0,39)	0,13 (0,05 ; 0,26)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,84 (0,74 ; 4,62)	2,50 (1,04 ; 6,02)	2,17 (0,95 ; 4,93)	
Lymphome				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,07 (0,02 ; 0,18)	0,11 (0,04 ; 0,24)	0,09 (0,04 ; 0,17)	0,02 (0,00 ; 0,10)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	3,99 (0,45 ; 35,70)	6,24 (0,75 ; 51,86)	5,09 (0,65 ; 39,78)	
CCNM				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,61 (0,41 ; 0,86)	0,69 (0,47 ; 0,96)	0,64 (0,50 ; 0,82)	0,32 (0,18 ; 0,52)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,90 (1,04 ; 3,47)	2,16 (1,19 ; 3,92)	2,02 (1,17 ; 3,50)	

^a Pour les tumeurs malignes sauf CCNM, cancer du poumon et lymphome, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Pour le CCNM, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

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

^c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : CCNM = cancer cutané non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge \geq 65 ans et tabagisme actif ou ancien (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mortalité

Une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. La mortalité a été principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.

Tableau 16 : Taux d'incidence et hazard ratio pour la mortalité^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Mortalité (toutes causes confondues)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,50 (0,33 ; 0,74)	0,80 (0,57 ; 1,09)	0,65 (0,50 ; 0,82)	0,34 (0,20 ; 0,54)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,49 (0,81 ; 2,74)	2,37 (1,34 ; 4,18)	1,91 (1,12 ; 3,27)	

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Infections mortelles				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,08 (0,02 ; 0,20)	0,18 (0,08 ; 0,35)	0,13 (0,07 ; 0,22)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,30 (0,29 ; 5,79)	3,10 (0,84 ; 11,45)	2,17 (0,62 ; 7,62)	
Événements CV mortels				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,25 (0,13 ; 0,43)	0,41 (0,25 ; 0,63)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,20 (0,10 ; 0,36)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,26 (0,55 ; 2,88)	2,05 (0,96 ; 4,39)	1,65 (0,81 ; 3,34)	
Tumeurs malignes mortelles				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,10 (0,03 ; 0,23)	0,00 (0,00 ; 0,08)	0,05 (0,02 ; 0,12)	0,02 (0,00 ; 0,11)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	4,88 (0,57 ; 41,74)	0 (0,00 ; Inf)	2,53 (0,30 ; 21,64)	

^a Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

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

^c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, CV = cardiovasculaire, Inf = infini

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de tofacitinib ont été évaluées au cours de 2 études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo menées chez des patients adultes atteints de RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses). Les patients devaient présenter un psoriasis en plaques actif lors de la visite de sélection. Pour les deux études, les principaux critères d'évaluation étaient le taux de réponse ACR20 et la variation du score HAQ-DI à 3 mois par rapport à l'inclusion.

L'étude PsA-I (OPAL BROADEN) a évalué 422 patients ayant précédemment présenté une réponse inadéquate (en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance) à un csDMARD (MTX pour 92,7 % des patients) ; 32,7 % des patients de cette étude avaient précédemment présenté une réponse inadéquate à > 1 csDMARD ou à 1 csDMARD et un DMARD synthétique ciblé (tsDMARD). Au cours de l'étude OPAL BROADEN, un traitement antérieur par inhibiteur du TNF n'était pas autorisé. Tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD de façon concomitante ; 83,9 % des patients ont reçu du MTX, 9,5% des patients de la sulfasalazine et 5,7% des patients du léflunomide. La durée médiane du RP était de 3,8 ans. À l'inclusion, 79,9 % et 56,2 % des patients présentaient, respectivement, une enthésite et une dactylite. Les patients randomisés pour recevoir tofacitinib ont reçu 5 mg deux fois par jour ou 10 mg deux fois par jour pendant 12 mois. À 3 mois, les patients randomisés sont passés tout en respectant l'aveugle soit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit à tofacitinib 10 mg deux fois par jour et ont été traité jusqu'au 12^{ème} mois. Les patients randomisés pour recevoir l'adalimumab (bras contrôle actif) ont reçu 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant 12 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'une intolérance ; 36,0 % avaient précédemment présenté une réponse inadéquate à > 1 DMARD biologique. Tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD de façon concomitante ; 71,6 % des patients ont reçu du MTX, 15,7% des patients de la sulfasalazine et 8,6% des patients du léflunomide. La durée médiane du RP a été de 7,5 ans. À l'inclusion, 80,7 % et 49,2 % des patients présentaient, respectivement, une enthésite et une dactylite. Les patients randomisés pour recevoir tofacitinib ont reçu 5 mg deux fois par jour ou 10 mg deux fois par jour pendant 6 mois. À 3 mois, les patients randomisés pour recevoir le placebo sont passés tout en respectant l'aveugle, soit au tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit au tofacitinib 10 mg deux fois par jour et ont été traités jusqu'au 6^{ème} mois.

Signes et symptômes

À 3 mois, le traitement avec tofacitinib a entraîné des améliorations significatives de certains signes et symptômes du RP, telles que déterminées par les critères de réponse ACR20 par rapport au placebo. Les résultats d'efficacité pour les critères d'évaluation importants sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Proportion (%) de patients atteints de RP ayant obtenu une réponse clinique et une variation moyenne par rapport à l'inclusion au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND

Groupe de traitement	DMARD synthétique conventionnel Patients ayant présenté une réponse inadéquate ^a (naïfs de TNFi)			TNFi Patients ayant présenté une réponse inadéquate ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Adalimumab 40 mg SC q2S	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3 mois	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
6 mois	NA	59 %	64 %	NA	60 %
12 mois	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
3 mois	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
6 mois	NA	38 %	42 %	NA	38 %
12 mois	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
3 mois	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
6 mois	NA	18 %	30 %	NA	21 %
12 mois	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI ^f					
3 mois	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6 mois	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12 mois	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3 mois	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6 mois	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12 mois	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3 mois	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6 mois	NA	46 %	55 %	NA	34 %
12 mois	NA	56 %	56 %	-	-

* Valeur de p nominale $\leq 0,05$; ** valeur de p nominale $< 0,001$; *** valeur de p nominale $< 0,0001$ pour le traitement actif *versus* placebo au Mois 3.

Abréviations : SC = surface corporelle ; ΔLEI = variation de l'indice de Leeds pour l'enthésite (*Leeds Enthesitis Index*) par rapport à l'inclusion ; ΔDSS = variation du score de sévérité de la dactylite (*Dactylitis Severity Score*) par rapport à l'inclusion ; ACR20/50/70 = amélioration $\geq 20\%$, 50% , 70% du score ACR (*American College of Rheumatology*) ; csDMARD = DMARD synthétique conventionnel ; N = nombre de patients randomisés et traités ; NA = non applicable, étant donné que les données relatives au traitement par placebo ne sont pas disponibles au-delà du 3^{ème} mois en raison du passage au traitement avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour ; SC q2s = par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ; TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale ; PASI = indice d'étendue et de gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity index*) ; PASI75 = amélioration $\geq 75\%$ du PASI.

^a Réponse inadéquate à au moins 1 csDMARD en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.

^b Réponse inadéquate à au moins 1 TNFi en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.

^c La durée de l'étude OPAL BEYOND a été de 6 mois.

^d Atteinte d'une significativité statistique globale de $p \leq 0,05$ conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.

^e Atteinte d'une significativité statistique au sein de la famille ACR (ACR50 et ACR70) de $p \leq 0,05$ conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.

^f Pour les patients dont le score initial était > 0 .

^g Pour les patients dont la SC initiale était $\geq 3 \%$ et le PASI > 0 .

À 3 mois, les patients traités avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour, qu'ils soient naïfs d'inhibiteurs du TNF ou répondeurs inadéquats aux inhibiteurs du TNF, ont tous présenté des taux de réponse ACR20 significativement plus élevés que ceux du groupe placebo. L'analyse de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'activité de la maladie à l'inclusion et du sous-type de RP n'a pas permis d'identifier de différences en termes de réponse au traitement avec tofacitinib. Le nombre de patients atteints d'arthrite mutilante ou d'atteinte axiale était trop faible pour établir une évaluation pertinente. Des taux de réponse ACR20 statistiquement significatifs ont été observés avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour dans les deux études dès la semaine 2 (première évaluation post-inclusion) par rapport au placebo.

Au cours de l'étude OPAL BROADEN, 26,2 %, 25,5 % et 6,7 % des patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, l'adalimumab et le placebo, respectivement, ont atteint le seuil d'activité minimale de la maladie (MDA) (différence de 19,5 % entre le traitement avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le placebo [IC à 95 % : 9,9 ; 29,1]) à 3 mois. Au cours de l'étude OPAL BEYOND, 22,9 % et 14,5 % des patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le placebo, respectivement, ont atteint le seuil d'MDA. Néanmoins, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour n'a pas atteint le seuil de significativité statistique nominale (différence de 8,4 % entre le traitement et le placebo [IC à 95 % : -1,0 ; 17,8] à 3 mois).

Réponse radiographique

Au cours de l'étude OPAL BROADEN, la progression des lésions articulaires structurelles a été évaluée par radiographie à l'aide du score total de Sharp modifié selon van der Heijde (mTSS) et la proportion de patients présentant une progression radiographique (augmentation du mTSS de plus de 0,5 par rapport à l'inclusion) a été évaluée à 12 mois. A 12 mois, 96 % et 98 % des patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, respectivement, n'ont pas présenté de progression radiographique (augmentation du mTSS inférieure ou égale à 0,5 par rapport à l'inclusion).

Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

Une amélioration de la fonction physique a été mesurée selon l'HAQ-DI. Les patients traités avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante ($p \leq 0,05$) de la fonction physique initiale, par rapport au placebo, à 3 mois (voir tableau 18).

Tableau 18 : Variation du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion dans les études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND sur le RP

Groupe de traitement	Variation moyenne des moindres carrés du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion				
	DMARD synthétique conventionnel Patients ayant présenté une réponse inadéquate ^a (naïfs de TNFi)			TNFi Patients ayant présenté une réponse inadéquate ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Adalimumab 40 mg SC q2S	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour
N	104	107	106	131	129
3 mois	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6 mois	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12 mois	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Valeur de p nominale $\leq 0,05$; *** valeur de p nominale $< 0,0001$ pour le traitement actif *versus* placebo au Mois 3.

Abréviations : DMARD = (*Disease Modifying Antirheumatic Drug*) traitement de fond antirhumatismal ; HAQ-DI = indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle ; N = nombre total de patients dans l'analyse statistique ; SC q2s = par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ; TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale.

^a Réponse inadéquate à au moins un DMARD synthétique conventionnel (csDMARD) en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.

^b Réponse inadéquate à au moins un inhibiteur du TNF (TNFi) en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.

^c Atteinte d'une significativité statistique globale de $p \leq 0,05$ conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.

À 3 mois, le taux de répondeurs HAQ-DI (réponse définie comme une diminution $\geq 0,35$ par rapport à l'inclusion) au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND a été de 53 % et 50 %, respectivement, chez les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, de 31 % et 28 %, respectivement, chez les patients recevant le placebo, et de 53 % chez les patients recevant 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines (étude OPAL BROADEN uniquement).

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire d'état de santé SF-36v2 (*Short Form Health Survey-36v2*) ; la fatigue a été évaluée à l'aide de l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*). Comparés aux patients sous placebo, les patients traités avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante par rapport à l'inclusion du score SF-36v2 pour la fonction physique, du score SF-36v2 pour la composante physique, et des scores du FACIT-F, à 3 mois, au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND (valeur de p nominale $\leq 0,05$). Les améliorations par rapport à l'inclusion des scores SF-36v2 et du FACIT-F se sont maintenues jusqu'au 6^{ème} mois (OPAL BROADEN et OPAL BEYOND) et jusqu'au 12^{ème} mois (OPAL BROADEN).

Les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante des douleurs arthritiques (telles que mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0-100) par rapport à l'inclusion, à la semaine 2 (première évaluation post-inclusion) et à 3 mois par rapport au placebo au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND (valeur de p nominale $\leq 0,05$).

Spondylarthrite ankylosante

Le programme de développement clinique du tofacitinib visant à évaluer l'efficacité et la sécurité comprenait un essai de confirmation contrôlé contre placebo (étude AS-I). L'étude AS-I était une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 48 semaines, mené auprès de 269 patients adultes ayant une réponse inadéquate (réponse clinique inadéquate ou intolérance) à

au moins 2 AINS. Les patients ont été randomisés et traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou placebo pendant 16 semaines de traitement en aveugle, puis tous sont passés au tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant 32 semaines supplémentaires. Les patients présentaient une maladie active, définie à la fois par l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI) et par un score de douleur dorsale (BASDAI question 2) supérieur ou égal à 4, malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticostéroïdes ou DMARD.

Environ 7 % et 21 % des patients ont utilisé de façon concomitante du méthotrexate ou de la sulfasalazine, respectivement, de l'inclusion à la Semaine 16. Les patients ont été autorisés à recevoir une faible dose stable de corticostéroïdes oraux (8,6 % l'ont reçue) et/ou d'AINS (81,8 % l'ont reçue) de l'inclusion à la Semaine 48. Vingt-deux pour cent des patients ont eu une réponse inadéquate à 1 ou 2 antagonistes du TNF. Le critère d'évaluation principal était d'évaluer la proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS20 à la Semaine 16.

Réponse clinique

Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations plus importantes des réponses ASAS20 et ASAS40 que ceux traités par placebo à la Semaine 16 (tableau 19). Les réponses se sont maintenues de la Semaine 16 à la Semaine 48 chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

Tableau 19 : Réponses ASAS20 et ASAS40 à la Semaine 16, étude AS-I

	Placebo (N = 136)	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 133)	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Réponse ASAS20*, %	29	56	27 (16 ; 38)**
Réponse ASAS40*, %	13	41	28 (18 ; 38)**

* erreur de type I contrôlée.

** $p < 0,0001$.

L'efficacité du tofacitinib a été démontrée chez les patients naïfs de bDMARD et chez les patients avec une réponse inadéquate aux TNFi (TNFi-IR) ou ayant pris des bDMARD (non-IR) (tableau 20).

Tableau 20. Réponses ASAS20 et ASAS40 (%) selon l'antécédent thérapeutique à la semaine 16, étude AS-I

Antécédents thérapeutiques	Critère d'évaluation de l'efficacité					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Naïf de bDMARD	105	102	28 (15 ; 41)	105	102	31 (19 ; 43)
TNFi-IR ou bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1 ; 44)	31	31	19 (2 ; 37)

ASAS20 = amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 20 % et augmentation ≥ 1 unité dans au moins 3 domaines sur une échelle de 0 à 10, et aucune aggravation ≥ 20 % et ≥ 1 unité dans le domaine restant ; ASAS40 = amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 40 % et ≥ 2 unités dans au moins 3 domaines sur une échelle de 0 à 10 et aucune aggravation dans le domaine restant ; bDMARD = (biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug) traitement de fond antirhumatismal biologique ; IC = intervalle de confiance ; non-IR = réponse non inadéquate ; TNFi-IR = réponse inadéquate aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale.

Les améliorations des composantes de la réponse ASAS et des autres mesures de l'activité de la maladie étaient plus élevées chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour que chez ceux recevant le placebo à la Semaine 16, comme le montre le tableau 21. Les améliorations se sont maintenues de la Semaine 16 à la Semaine 48 chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

Tableau 21 : Composantes de l'ASAS et autres mesures de l'activité de la maladie à la Semaine 16, étude AS-I

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 133)		Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
	Inclusion (moyenne)	Semaine 16 (variation de la MMC par rapport à l'inclusion)	Inclusion (moyenne)	Semaine 16 (variation de la MMC par rapport à l'inclusion)	
Composantes de l'ASAS					
– Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07 ; -1,05)**
– Douleur rachidienne totale (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10 ; -1,14)**
– BASFI (0-10) ^{b,*}	5,9	-0,8	5,8	-2,0	-1,2 (-1,66 ; -0,80)**
– Inflammation (0-10) ^{c,*}	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,7 (-2,18 ; -1,25)**
Score BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88 ; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67 ; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20 ; -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16 ; -0,79)**

* erreur de type I contrôlée.

** $p < 0,0001$.

^a Mesuré sur une échelle d'évaluation numérique où 0 = non active ou aucune douleur et 10 = très active ou douleur la plus sévère.

^b Indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath mesuré sur une échelle d'évaluation numérique où 0 = facile et 10 = impossible.

^c L'inflammation est la moyenne de deux auto-évaluations de la raideur rapportées par le patient dans le BASDAI.

^d Score total de l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath.

^e Indice de métrologie de la spondylarthrite ankylosante de Bath.

^f Protéine C réactive à haute sensibilité.

^g Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante avec protéine C réactive.

MMC = moyenne des moindres carrés

Autres résultats liés à la santé

Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations depuis l'inclusion, plus importantes sur la qualité de vie de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) (-4,0 vs -2,0) et du score total de l'évaluation fonctionnelle de la maladie chronique - Fatigue (FACIT-F) (6,5 vs 3,1) par rapport aux patients sous placebo à la Semaine 16 ($p < 0,001$). Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations systématiquement plus importantes par rapport à l'inclusion dans le domaine des scores des composantes physiques (PCS : *Physical Component Summary*) du questionnaire

d'état de santé SF-36 version 2 (*Short Form Health Survey -36v2*) que les patients sous placebo à la Semaine 16.

Rectocolite hémorragique

L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de tofacitinib pour le traitement de patients adultes atteints de RCH active modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique ≥ 2 et sous-score des saignements rectaux ≥ 1) ont été évaluées au cours de 3 études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo : 2 études d'induction identiques (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2) suivies d'une étude d'entretien (OCTAVE Sustain). Les patients recrutés avaient fait l'objet d'au moins 1 échec d'un traitement conventionnel, incluant des corticostéroïdes, des immunomodulateurs et/ou un inhibiteur du TNF. Des doses concomitantes stables d'aminosalicylates oraux et de corticostéroïdes (prednisone ou dose quotidienne équivalente jusqu'à 25 mg) étaient autorisées avec réduction des corticostéroïdes jusqu'à leur interruption imposée dans les 15 semaines suivant l'inclusion dans l'étude d'entretien. Tofacitinib était administré en monothérapie (c'est-à-dire sans utilisation concomitante d'agents biologiques et d'immunosuppresseurs) pour la RCH.

Le Tableau 22 fournit des informations supplémentaires concernant le plan de l'étude concernée et les caractéristiques de la population.

Tableau 22 : Études cliniques de phase 3 portant sur tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour chez les patients atteints de RCH

	OCTAVE Induction 1	OCTAVE Induction 2	OCTAVE Sustain
Groupes de traitement (rapport de randomisation)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour placebo (4:1)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour placebo (4:1)	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour Tofacitinib 10 mg deux fois par jour placebo (1:1:1)
Nombre de patients recrutés	598	541	593
Durée de l'étude	8 semaines	8 semaines	52 semaines
Critère d'évaluation principal de l'efficacité	Rémission	Rémission	Rémission
Critères d'évaluation secondaires importants de l'efficacité	Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse	Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse	Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse Rémission sans corticostéroïdes prolongée parmi les patients en rémission à l'inclusion
Échec antérieur d'un traitement par TNFi	51,3 %	52,1 %	44,7 %
Échec antérieur d'un traitement par corticostéroïdes	74,9 %	71,3 %	75,0 %
Échec antérieur d'un traitement par immunosuppresseurs	74,1 %	69,5 %	69,6 %
Utilisation des corticostéroïdes à l'inclusion	45,5 %	46,8 %	50,3 %

Abréviations : TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale ; RCH = rectocolite hémorragique.

De plus, la sécurité et l'efficacité de tofacitinib ont été évaluées au cours d'une étude d'extension en ouvert, à long terme (OCTAVE Open). Les patients qui avaient terminé 1 des études d'induction (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) mais n'avaient pas obtenu de réponse clinique ou les patients qui avaient terminé ou étaient sortis de façon précoce en raison d'un échec du traitement lors de l'étude d'entretien (OCTAVE Sustain) étaient éligibles à l'étude OCTAVE Open. Les patients des études OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2 n'ayant pas obtenu de réponse clinique après 8 semaines au cours de l'étude OCTAVE Open devaient sortir de l'étude OCTAVE Open. La diminution des corticostéroïdes était également requise lors de l'entrée dans l'étude OCTAVE Open.

Données d'efficacité de l'induction (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2)

Le critère d'évaluation principal des études OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2 était la proportion des patients en rémission à la semaine 8 et le critère d'évaluation secondaire important était la proportion des patients présentant une amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 8. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo total ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de 0 ou 1.

Une proportion significativement plus élevée de patients traités avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour a obtenu une rémission, une amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse et une réponse clinique à la semaine 8 par rapport au placebo au cours des deux études, comme indiqué au Tableau 23.

Les résultats en matière d'efficacité basés sur les lectures endoscopiques par les centres de l'étude étaient cohérents avec les résultats basés sur les lectures endoscopiques centralisées.

Tableau 23 : Proportion des patients remplissant les critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 8 (OCTAVE induction étude 1 et OCTAVE induction étude 2)

Critère d'évaluation	OCTAVE induction étude 1			
	Lecture endoscopique centralisée		Lecture endoscopique locale	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour	Placebo	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour
	N = 122	N = 476	N = 122	N = 476
Rémission ^a	8,2 %	18,5 % [‡]	11,5 %	24,8 % [‡]
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse ^b	15,6 %	31,3 % [‡]	23,0 %	42,4 %*
Normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse ^c	1,6 %	6,7 % [‡]	2,5 %	10,9 % [‡]
Réponse clinique ^d	32,8 %	59,9 %*	34,4 %	60,7 %*

Critère d'évaluation	OCTAVE induction étude 2			
	Lecture endoscopique centralisée		Lecture endoscopique locale	
	Placebo	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour	Placebo	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour
	N = 112	N = 429	N = 112	N = 429
Rémission ^a	3,6 %	16,6 % [†]	5,4 %	20,7 % [†]
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse ^b	11,6 %	28,4 % [†]	15,2 %	36,4 %*
Normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse ^c	1,8 %	7,0 % [‡]	0,0 %	9,1 % [‡]
Réponse clinique ^d	28,6 %	55,0 %*	29,5 %	58,0 %*

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

N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.

- a. Critère d'évaluation principal : la rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0.
- b. Critère d'évaluation secondaire important : l'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué).
- c. La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0.
- d. La réponse clinique était définie comme une diminution par rapport à l'inclusion du score de Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 %, avec une diminution conjointe du sous-score des saignements rectaux ≥ 1 point ou un sous-score absolu des saignements rectaux de 0 ou 1.

Dans les deux sous-groupes de patients avec ou sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF, une proportion plus importante des patients traités avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour a obtenu une rémission et une amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 8 par rapport au placebo. Cette différence entre les traitements était constante entre les 2 sous-groupes (Tableau 24).

Tableau 24. Proportion des patients remplissant les critères d'évaluation principal et secondaires importants de l'efficacité à la semaine 8 par sous-groupe de traitement par un inhibiteur du TNF (OCTAVE induction étude 1 et OCTAVE induction étude 2, lecture endoscopique centralisée)

OCTAVE induction étude 1		
Critère d'évaluation	Placebo N = 122	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 476
Rémission ^a		
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	1,6 % (1/64)	11,1 % (27/243)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF ^b	15,5 % (9/58)	26,2 % (61/233)
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse ^c		
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	6,3 % (4/64)	22,6 % (55/243)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF ^b	25,9 % (15/58)	40,3 % (94/233)

OCTAVE induction étude 2		
Critère d'évaluation	Placebo N = 112	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 429
Rémission^a		
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	0,0 % (0/60)	11,7 % (26/222)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF ^b	7,7 % (4/52)	21,7 % (45/207)
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse^c		
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	6,7 % (4/60)	21,6 % (48/222)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF ^b	17,3 % (9/52)	35,7 % (74/207)

TNF = facteur de nécrose tumorale ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.

- ^a La rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo \leq 2 avec aucun sous-score individuel $>$ 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0.
^b Patients naïfs d'inhibiteur du TNF inclus
^c L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué).

Dès la semaine 2, la visite de l'étude programmée le plus précocement, et à chaque visite par la suite, des différences significatives ont été observées entre tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le placebo dans les modifications, par rapport à l'inclusion, des saignements rectaux et de la fréquence des selles, ainsi que du score de Mayo partiel.

Entretien (OCTAVE Sustain)

Les patients ayant terminé 8 semaines d'une des études d'induction et obtenu une réponse clinique ont été à nouveau randomisés dans l'étude OCTAVE Sustain ; 179 patients sur 593 (30,2 %) étaient en rémission à l'inclusion dans OCTAVE Sustain.

Le critère d'évaluation principal de l'étude OCTAVE Sustain était la proportion des patients en rémission à la semaine 52. Les 2 critères d'évaluation secondaires importants étaient la proportion des patients présentant une amélioration de l'aspect endoscopique à la semaine 52 et la proportion des patients présentant une rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion dans OCTAVE Sustain.

Une proportion significativement plus élevée de patients dans les groupes de traitement tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour a rempli les critères d'évaluation suivants à la semaine 52 par rapport au placebo : rémission, amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse, normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse, maintien de la réponse clinique, rémission parmi les patients en rémission à l'inclusion, et rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion, comme indiqué au Tableau 25.

Tableau 25 : Proportion des patients remplissant les critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 (OCTAVE sustain)

Critère d'évaluation	Lecture endoscopique centralisée			Lecture endoscopique locale		
	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 198	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 197	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 198	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 197
Rémission ^a	11,1 %	34,3 %*	40,6 %*	13,1 %	39,4 %*	47,7 %*
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse ^b	13,1 %	37,4 %*	45,7 %*	15,7 %	44,9 %*	53,8 %*

Normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse ^c	4,0 %	14,6 %**	16,8 %*	5,6 %	22,2 %*	29,4 %*
Maintien de la réponse clinique ^d	20,2 %	51,5 %*	61,9 %*	20,7 %	51,0 %*	61,4 %*
Rémission parmi les patients en rémission à l'inclusion ^{a,f}	10,2 %	46,2 %*	56,4 %*	11,9 %	50,8 %*	65,5 %*
Rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion ^{e,f}	5,1 %	35,4 %*	47,3 %*	11,9 %	47,7 %*	58,2 %*
Rémission sans corticostéroïdes parmi les patients prenant des corticostéroïdes à l'inclusion ^{a,g}	10,9 %	27,7 %†	27,6 %†	13,9 %	32,7 %†	31,0 %†

* p < 0,0001 ; ** p < 0,001 ; † p < 0,05 pour tofacitinib *versus* placebo.

N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.

- a. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0.
- b. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué).
- c. La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0.
- d. Le maintien de la réponse clinique était définie comme une diminution par rapport à l'inclusion dans l'étude d'induction (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2) du score de Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 %, avec une diminution conjointe du sous-score des saignements rectaux ≥ 1 point ou un sous-score des saignements rectaux de 0 ou 1. Les patients devaient être en réponse clinique à l'inclusion dans l'étude d'entretien OCTAVE Sustain.
- e. La rémission prolongée sans corticostéroïdes a été définie comme une rémission sans prise de corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines avant la visite lors des deux semaines 24 et 52.
- f. N = 59 pour le placebo, N = 65 pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour, N = 55 pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour.
- g. N = 101 pour le placebo, N = 101 pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour, N = 87 pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Dans les deux sous-groupes de patients avec ou sans échec d'un inhibiteur du TNF antérieur, une proportion plus importante des patients traités soit avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour a atteint les critères d'évaluation suivants à la semaine 52 de l'étude OCTAVE Sustain par rapport au placebo : rémission, amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse ou rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion (Tableau 26). Cette différence entre traitement et placebo était similaire pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans le sous-groupe des patients sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF. Dans le sous-groupe des patients avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF, la différence observée entre traitement et placebo était numériquement plus importante pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour que pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour de 9,7 à 16,7 points de pourcentage pour les critères d'évaluation principal et secondaires importants.

Tableau 26 : Proportion des patients remplissant les critères d'évaluation principal et secondaires importants de l'efficacité à la semaine 52 par sous-groupe de traitement par un inhibiteur du TNF (OCTAVE sustain, lecture endoscopique centralisée)

Critère d'évaluation	Placebo N = 198	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 198	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 197
Rémission ^a			
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)

Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF ^b	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse ^c			
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF ^b	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Rémission prolongée sans corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 parmi les patients en rémission à l'inclusion ^d			
Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)
Sans échec antérieur d'un inhibiteur du TNF ^b	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)

TNF = facteur de nécrose tumorale ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.

a. La rémission était définie comme une rémission clinique (un score de Mayo ≤ 2 avec aucun sous-score individuel > 1) et un sous-score des saignements rectaux de 0.

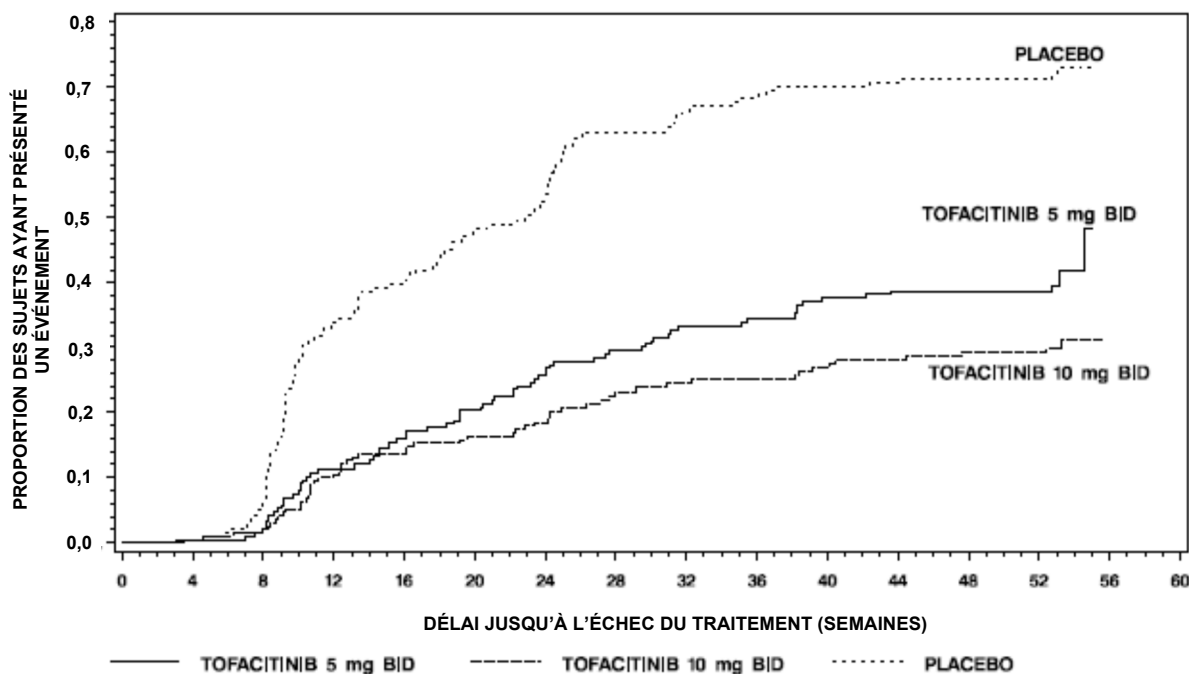
b. Patients naïfs d'inhibiteur du TNF inclus.

c. L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie comme un sous-score endoscopique de Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué).

d. La rémission prolongée sans corticostéroïdes était définie comme une rémission sans prise de corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines avant la visite lors des deux semaines 24 et 52.

La proportion des patients dans les deux groupes tofacitinib qui ont présenté un échec du traitement était inférieure à celle du groupe placebo à tous les points d'évaluation, dès la semaine 8, le premier point d'évaluation auquel un échec du traitement a été évalué, comme indiqué à la Figure 2.

Figure 2. Délai jusqu'à l'échec du traitement lors de l'étude du traitement d'entretien OCTAVE sustain (courbes de Kaplan-Meier)



$p < 0,0001$ pour tofacitinib 5 mg deux fois par jour *versus* placebo.

$p < 0,0001$ pour tofacitinib 10 mg deux fois par jour *versus* placebo.

BID = deux fois par jour.

L'échec du traitement était défini comme une augmentation du score de Mayo ≥ 3 points par rapport à l'inclusion dans l'étude d'entretien accompagnée d'une augmentation du sous-score des saignements rectaux de ≥ 1 point et d'une augmentation du sous-

score endoscopique de ≥ 1 point conduisant à un sous-score endoscopique absolu ≥ 2 après un traitement d'une durée minimum de 8 semaines dans l'étude.

Résultats liés à la santé et à la qualité de vie

Tofacitinib 10 mg deux fois par jour a montré une amélioration supérieure, par rapport à l'inclusion, à celle du placebo pour les scores PCS (composant physique abrégé) et MCS (composant mental abrégé) et dans la totalité des 8 domaines du SF-36 au cours des études d'induction (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Au cours de l'étude d'entretien (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour a montré un maintien supérieur de l'amélioration par rapport au placebo pour les scores PCS et MCS et dans la totalité des 8 domaines du SF-36 aux semaines 24 et 52.

Tofacitinib 10 mg deux fois par jour a montré une amélioration supérieure, par rapport à l'inclusion, à celle du placebo à la semaine 8 pour le score total et tous les scores des 4 domaines de l'IBDQ (Questionnaire Maladie intestinale inflammatoire) (symptômes intestinaux, fonction systémique, fonction émotionnelle et fonction sociale) au cours des études d'induction (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2). Au cours de l'étude d'entretien (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour a montré un maintien supérieur de l'amélioration par rapport au placebo pour le score total et tous les scores des 4 domaines de l'IBDQ aux semaines 24 et 52.

Des améliorations ont également été observées dans l'EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D) et divers domaines du questionnaire WPAI-UC (Détérioration de la productivité au travail et de l'activité) dans les études d'induction et d'entretien par rapport au placebo.

Étude d'extension en ouvert (OCTAVE Open)

Les 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 une étude d'extension en ouvert (OCTAVE Open). Après 8 semaines supplémentaires de tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans OCTAVE Open, 53 % (154/293) des patients ont obtenu une réponse clinique et 14 % (42/293) ont obtenu une rémission.

Les 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 ayant présenté un échec du traitement après que leur dose ait été réduite à tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou après un arrêt du traitement dans OCTAVE Sustain (c'est-à-dire, qu'ils ont été randomisés au placebo), ont vu leur dose augmentée à tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans OCTAVE Open. Après 8 semaines sous tofacitinib 10 mg deux fois par jour dans OCTAVE Open, une rémission a été obtenue chez 35 % (20/58) des patients ayant reçu tofacitinib 5 mg deux fois par jour dans OCTAVE Sustain et 40 % (40/99) des patients ayant fait l'objet d'un arrêt de la dose dans OCTAVE Sustain. Au mois 12 de OCTAVE Open, 52 % (25/48) et 45 % (37/83) de ces patients ont obtenu une rémission, respectivement.

De plus, au mois 12 de l'étude OCTAVE Open, 74 % (48/65) des patients qui avaient obtenu une rémission à la fin de l'étude OCTAVE Sustain sous soit tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit tofacitinib 10 mg deux fois par jour étaient restés en rémission pendant qu'ils recevaient tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tofacitinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans d'autres types plus rares d'arthrite juvénile idiopathique et dans la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et RP juvénile

Le programme de phase 3 de tofacitinib pour l'AJI comprenait un essai de phase 3 terminé (étude JIA-I [A3921104]) et un essai d'extension à long terme (ELT) en cours (A3921145). Les sous-groupes AJI suivants ont été inclus dans ces études : les patients atteints de polyarthrite à RF+ ou RF-, d'oligoarthrite étendue, d'AJI systémique présentant une arthrite active et aucun symptôme systémique actuel (désignés par l'ensemble de données JIA polyarticulaire) et deux sous-groupes distincts de patients atteints de RP juvénile et d'arthrite avec enthésite (ERA). Cependant, la population d'efficacité AJI polyarticulaire ne comprend que les sous-groupes de patients atteints de polyarthrite à RF+ ou RF- ou d'oligoarthrite étendue ; des résultats non concluants ont été observés dans le sous-groupe des patients atteints d'AJI systémique présentant une arthrite active et aucun symptôme systémique actuel. Les patients atteints de RP juvénile sont inclus dans un sous-groupe d'efficacité distinct. Les patients atteints d'ERA ne sont pas inclus dans l'analyse d'efficacité.

Tous les patients éligibles dans l'étude JIA-I ont reçu, en ouvert, des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou une solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour pendant 18 semaines (phase préalable) ; les patients qui ont obtenu au moins une réponse ACR30 pour l'AJI à la fin de la phase en ouvert ont été randomisés (1/1) pour recevoir soit des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib actif ou une solution buvable de tofacitinib, soit un placebo dans la phase en double aveugle contrôlée contre placebo de 26 semaines. Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse ACR30 pour l'AJI à la fin de la phase préalable en ouvert ou qui ont connu un seul épisode de poussée de la maladie à un moment quelconque ont été exclus de l'étude. Au total, 225 patients ont été recrutés dans la phase préalable en ouvert. Parmi eux, 173 (76,9 %) patients ont été éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle pour recevoir soit des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib actif ou une solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour (n = 88), soit un placebo (n = 85). 58 (65,9 %) patients du groupe tofacitinib et 58 (68,2 %) patients du groupe placebo prenaient du MTX pendant la phase en double aveugle, ce qui était autorisé mais non requis par le protocole.

133 patients atteints d'AJI polyarticulaire [polyarthrite à RF+ ou RF- et oligoarthrite étendue] et 15 patients atteints de RP juvénile ont été randomisés dans la phase en double aveugle de l'étude et inclus dans les analyses d'efficacité présentées ci-dessous.

Signes et symptômes

Une proportion significativement plus faible de patients atteints d'AJI polyarticulaire dans l'étude JIA-I et traités par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou par la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour ont présenté une poussée à la semaine 44 par rapport aux patients recevant le placebo. Une proportion significativement plus élevée de patients atteints d'AJI polyarticulaire traités par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib ou la solution buvable de tofacitinib a obtenu des réponses ACR30, 50 et 70 pour l'AJI par rapport aux patients sous placebo à la semaine 44 (tableau 27).

La survenue de poussées de la maladie et les résultats ACR30/50/70 dans l'AJI ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans les sous-types d'AJI polyarthrite à RF+, polyarthrite à RF-, oligoarthrite étendue et RP juvénile et ont été cohérents avec ceux de la population globale de l'étude.

La survenue de poussées de la maladie et les résultats ACR30/50/70 dans l'AJI ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour avec l'utilisation concomitante de MTX au Jour 1 [n = 101 (76 %)] et ceux sous tofacitinib en monothérapie [n = 32 (24 %)]. En outre, la survenue d'une poussée de la maladie et les résultats ACR30/50/70 de l'AJI ont également été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire ayant déjà reçu un bDMARD [n = 39 (29 %)] et ceux naïfs de bDMARD [n = 94 (71 %)].

Dans l'étude JIA-I, à la semaine 2 de la phase préalable en ouvert, la réponse ACR30 chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire a été de 45,03 %.

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

Critère d'évaluation principal (erreur de type I contrôlée)	Groupe de traitement	Taux d'occurrence	Différence (%) par rapport au placebo (IC à 95 %)
Survenue d'une poussée de la maladie	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8 ; -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Critères d'évaluation secondaires (erreur de type I contrôlée)	Groupe de traitement	Taux de réponse	Différence (%) par rapport au placebo (IC à 95 %)
ACR30 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	72 %	24,7 (8,50 ; 40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
ACR50 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	67 %	20,2 (3,72 ; 36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
ACR70 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	55 %	17,4 (0,65 ; 34,0)
	Placebo (N = 66)	38 %	
Critères d'évaluation secondaires (erreur de type I contrôlée)	Groupe de traitement	Moyenne des MC (ETM)	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Changement de l'indice d'invalidité CHAQ par rapport au début de l'essai en double aveugle	Tofacitinib 5mg 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 = *American College of Rheumatology* ; CHAQ = *childhood health assessment questionnaire* (questionnaire d'évaluation de la santé des enfants) ; IC = intervalle de confiance ; MC = moindres carrés ; n = nombre de patients ayant des observations à la visite ; N = nombre total de patients ; AJI = arthrite juvénile idiopathique ; ETM = erreur-type de la moyenne.

* La phase en double aveugle de 26 semaines s'étend de la semaine 18 à la semaine 44, le jour de la randomisation et après. Les critères d'évaluation contrôlés par erreur de type I sont testés dans cet ordre : poussée de la maladie, ACR50 pour l'AJI, ACR30 pour l'AJI, ACR70 pour l'AJI, indice d'invalidité CHAQ.

Dans la phase en double aveugle, chacun des composants de la réponse ACR pour l'AJI a révélé une plus grande amélioration par rapport à l'inclusion en ouvert (Jour 1) à la semaine 24, et à la semaine 44 pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire traités avec la solution buvable de tofacitinib dosée à 5 mg deux fois par jour ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour par rapport à ceux recevant le placebo dans l'étude JIA-I.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Les changements de la fonction physique dans l'étude JIA-I ont été mesurés par l'indice d'invalidité CHAQ. Le changement moyen par rapport à l'inclusion en double aveugle de l'indice d'invalidité CHAQ chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire a été significativement plus faible dans le groupe traité par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou par la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour par rapport au placebo à la semaine 44 (tableau 27).

Les résultats de changement moyen par rapport à l'inclusion en double aveugle de l'indice d'invalidité CHAQ ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans les sous-types d'AJI polyarthrite à RF+, polyarthrite à RF-, oligoarthritis étendue et RP juvénile et ont été cohérents avec ceux de la population globale de l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil PK de tofacitinib est caractérisé par une absorption rapide (les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 0,5 à 1 heure), une élimination rapide (demi-vie d'environ 3 heures) et des augmentations proportionnelles à la dose de l'exposition systémique. Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues en 24 – 48 heures, avec une accumulation négligeable après deux administrations par jour.

Absorption et distribution

Tofacitinib est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale de 74 %. L'administration concomitante de tofacitinib avec un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucune fluctuation de l'AUC alors que la C_{max} a été réduite de 32 %. Dans les études cliniques, tofacitinib était administré indépendamment des repas.

Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution est de 87 L. La liaison de tofacitinib aux protéines sériques est d'environ 40 %. Tofacitinib se lie de manière prédominante avec l'albumine et ne semble pas se lier à l' α -1 glycoprotéine acide. Tofacitinib est distribué à parts égales entre les globules rouges et le plasma.

Biotransformation et élimination

Les mécanismes de clairance de tofacitinib sont à environ 70 % de métabolisme hépatique et 30 % d'excrétion rénale de la molécule mère. Le métabolisme de tofacitinib est principalement médié par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP2C19. Dans une étude radiomarquée chez l'être humain, plus de 65 % de la radioactivité totale dans la circulation concernaient la substance active sous forme inchangée, les 35 % restants étant attribués à 8 métabolites, chacun représentant moins de 8 % de la radioactivité totale. Tous les métabolites ont été observés chez les espèces animales et devraient avoir une activité 10 fois inférieure à celle de tofacitinib pour l'inhibition des JAK1/3. Aucune preuve de stéréoconversion n'a été détectée dans les échantillons humains. L'activité pharmacologique de tofacitinib est attribuée à la molécule mère. *In vitro*, tofacitinib est un substrat du MDR1, mais n'est pas un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), des OATP1B1/1B3, ou des OCT1/2.

Pharmacocinétique chez les patients

En raison de l'inflammation chronique, l'activité enzymatique des enzymes du CYP est réduite chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints de PR, la clairance orale de tofacitinib ne varie pas avec le temps, ce qui indique que le traitement avec tofacitinib ne normalise pas l'activité de l'enzyme CYP.

L'analyse PK de population chez des patients atteints de PR a indiqué que l'exposition systémique (AUC) de tofacitinib dans les extrêmes de poids corporel (40 kg, 140 kg) était similaire (à 5 % près) à celle observée chez un patient pesant 70 kg. Il a été estimé que les patients âgés de 80 ans présentaient une AUC supérieure de moins de 5 % par rapport à celle des sujets d'âge moyen de 55 ans. Il a été estimé que les femmes présentaient une AUC inférieure de 7 % par rapport aux hommes. Les données disponibles ont également démontré qu'il n'existe aucune différence majeure au niveau de l'AUC de tofacitinib entre les patients blancs, noirs et asiatiques. Une relation quasi linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution a été observée, donnant lieu à des concentrations maximales (C_{max}) plus élevées et des concentrations minimales (C_{min}) plus basses chez les patients les plus légers. Néanmoins, cette différence n'est pas jugée cliniquement pertinente. La variabilité inter-sujets (coefficient de variation en pourcentage) de l'AUC de tofacitinib est estimée à environ 27 %.

Les résultats de l'analyse PK de population chez les patients atteints de RP actif, d'une RCH modérée à sévère ou de SA étaient cohérents avec ceux observés chez les patients atteints de PR.

Insuffisance rénale

Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 – 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine : 30 – 49 mL/min) et sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ont présenté une AUC supérieure de 37 %, 43 % et 123 %, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), la contribution de la dialyse à la clairance totale de tofacitinib était relativement faible. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg, l'AUC moyenne chez les sujets présentant une IRT en fonction des concentrations mesurées un jour sans dialyse était supérieure d'environ 40 % (intervalle de confiance à 90 % : 1,5 – 95 %) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Dans les études cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les patients dont la clairance de la créatinine à l'inclusion (estimée par la formule de Cockcroft-Gault) était inférieure à 40 mL/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B de Child-Pugh) présentaient une AUC 3 % et 65 % plus élevée, respectivement, en comparaison aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Au cours des études cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 4.4), ou chez les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B ou C positif.

Interactions

Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) et n'est pas un inhibiteur des UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur des MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ou de la MRP à des concentrations cliniques significatives.

Comparaison de la PK des formulations, comprimés à libération prolongée et comprimés pelliculés

Les comprimés à libération prolongée de 11 mg de tofacitinib une fois par jour ont démontré une équivalence PK (AUC et C_{max}) avec les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour.

Population pédiatrique

Pharmacocinétique chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

L'analyse PK de population basée sur les résultats des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour et de la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour a indiqué que la clairance de tofacitinib et le volume de distribution diminuaient tous deux 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 cliniquement pertinentes dans l'exposition au tofacitinib (AUC), en fonction de l'âge, de la race, du sexe, du type de patient ou de la sévérité de la maladie à l'inclusion. La variabilité entre les sujets (% du coefficient de variation) de l'AUC a été estimée à environ 24 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques, des effets ont été observés sur les systèmes immunitaire et hématopoïétique et ont été attribués aux propriétés pharmacologiques de tofacitinib (inhibition des JAK). Des effets indésirables liés à l'immunosuppression, tels que des infections bactériennes et virales et des lymphomes, ont été observés à des doses cliniquement pertinentes. Des cas de lymphome ont été observés chez 3 des 8 singes adultes à des niveaux d'exposition correspondant à 6 ou 3 fois l'exposition clinique à tofacitinib (AUC de la fraction libre chez l'être humain à une dose de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour), et chez 0 des 14 singes juvéniles à des niveaux d'exposition correspondant à 5 ou 2,5 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. L'exposition chez les singes à la dose maximale sans effet néfaste observable (NOAEL) pour les lymphomes était quasiment 1 ou 0,5 fois l'exposition clinique à 5 mg ou

10 mg deux fois par jour. D'autres observations à des doses supérieures à l'exposition chez l'être humain ont inclus des effets sur les systèmes hépatique et gastro-intestinal.

D'après les résultats issus d'une série de tests de mutations génétiques et d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*, tofacitinib ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique.

Le potentiel carcinogène de tofacitinib a été évalué dans une étude de carcinogénicité de 6 mois menée sur des souris transgéniques rasH2 et dans une étude de carcinogénicité de 2 ans menée sur des rats. Le tofacitinib n'était pas cancérigène pour les souris à des niveaux d'exposition correspondant à 38 ou 19 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des tumeurs testiculaires à cellules interstitielles (de Leydig) bénignes ont été observées chez les rats : les tumeurs à cellules de Leydig bénignes observées chez le rat ne sont pas associées à un risque de survenue de tumeurs à cellules de Leydig chez l'être humain. Des hibernomes (tumeurs malignes de tissu adipeux marron) ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition supérieurs ou égaux à 83 ou 41 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des thymomes bénins ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition correspondant à 187 ou 94 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour.

Il a été démontré que tofacitinib était tératogène chez des rats et des lapins, et qu'il induisait des effets sur la fertilité des rats femelles (baisse du taux de gestation, diminution du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus viables, et augmentation des résorptions précoces), la parturition et le développement péri/post-natal. Tofacitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, la motilité des spermatozoïdes ou la concentration spermatique. Tofacitinib était excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations environ 2 fois supérieures à celles du sérum, de 1 à 8 heures après l'administration. Dans les études menées chez des rats et des singes juvéniles, aucun effet lié au tofacitinib n'a été observé sur le développement osseux des mâles ou des femelles à des expositions similaires à celles obtenues aux doses autorisées chez l'être humain.

Aucun résultat en lien avec le tofacitinib n'a été observé dans les études sur les animaux juvéniles indiquant une plus grande sensibilité des populations pédiatriques par rapport aux adultes. Dans l'étude sur la fertilité des rats juvéniles, aucun signe de toxicité pour le développement, aucun effet sur la maturation sexuelle, et aucun signe de toxicité pour la reproduction (accouplement et fertilité) n'a été noté après la maturité sexuelle. Dans les études de 1 mois chez le rat juvénile et de 39 semaines chez le singe juvénile, des effets liés au tofacitinib sur les paramètres immunitaires et hématologiques compatibles avec l'inhibition de JAK1/3 et JAK2 ont été observés. Ces effets étaient réversibles et conformes à ceux également observés chez les animaux adultes à des expositions similaires.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

cellulose microcristalline
lactose monohydraté
croscarmellose sodique
stéarate de magnésium

Pelliculage

hypromellose 6cP (E464)
dioxyde de titane (E171)
lactose monohydraté
macrogol 3350
triacétine

FD&C Bleu n°2/Laque aluminique d'indigotine (E132) (dosage 10 mg uniquement)
FD&C Bleu n°1/Laque aluminique bleu brillant FCF (E133) (dosage 10 mg uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

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

Plaquettes en Aluminium/PVC avec feuille de protection en aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 56, 112 ou 182 comprimés pelliculés.

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

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

Plaquettes en aluminium/PVC avec feuille de protection en aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 56, 112 ou 182 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/001
EU/1/17/1178/002
EU/1/17/1178/003

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 mars 2017

Date de renouvellement de l'autorisation : 04 mars 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient du citrate de tofacitinib, équivalent à 11 mg de tofacitinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé à libération prolongée contient 152,23 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Comprimé rose, ovale, mesurant environ 10,8 mm × 5,5 mm × 4,4 mm (longueur par largeur par épaisseur) comportant un trou percé à une extrémité de la bande du comprimé et portant l'inscription « JKI 11 » sur une face du comprimé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Tofacitinib en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) (voir rubrique 5.1). Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Rhumatisme psoriasique

Tofacitinib en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur (voir rubrique 5.1).

Spondylarthrite ankylosante

Tofacitinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active ayant présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections pour lesquelles tofacitinib est indiqué.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour, à ne pas dépasser.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le MTX.

Pour obtenir des informations sur le relai entre les comprimés pelliculés de tofacitinib et les comprimés à libération prolongée de tofacitinib, voir le tableau 1.

Tableau 1 : Relai entre les comprimés pelliculés de tofacitinib et les comprimés à libération prolongée de tofacitinib

Relai entre le tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés et le tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée ^a	Le traitement par tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés, deux fois par jour, et par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée, une fois par jour, peut être interverti le jour suivant l'administration de la dernière dose de l'un ou l'autre des comprimés.
--	--

^a Voir rubrique 5.2 pour la comparaison de la pharmacocinétique des formulations à libération prolongée et des formulations pelliculées.

Interruption et arrêt du traitement

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

L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 2, 3 et 4 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm³.

Tableau 2 : Faible numération absolue des lymphocytes

Faible numération absolue des lymphocytes (NAL) (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (cellules/mm³)	Recommandation
NAL supérieure ou égale à 750	Le traitement doit être maintenu.
NAL 500-750	Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée doit être interrompu. Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre le traitement cliniquement approprié.
NAL inférieure à 500	Si cette valeur biologique est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm³.

Tableau 3 : Faible numération absolue des neutrophiles

Faible numération absolue des neutrophiles (NAN) (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (cellules/mm³)	Recommandation
NAN supérieure à 1 000	Le traitement doit être maintenu.
NAN 500 – 1 000	Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée doit être interrompu. Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement approprié.
NAN inférieure à 500	Si cette valeur biologique est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL.

Tableau 4 : Faible taux d'hémoglobine

Faible taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (g/dL)	Recommandation
Diminution inférieure ou égale à 2 g/dL et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dL	Le traitement doit être maintenu.
Diminution supérieure à 2 g/dL ou taux inférieur à 8,0 g/dL (confirmé par un nouveau test)	Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées.

Interactions

La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluconazole) (voir rubrique 4.5) comme suit :

- La dose de tofacitinib doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour chez les patients recevant un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour.

Interruption du traitement dans la SA

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique de la SA est observée dans les 16 semaines suivant l'instauration du traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée avec précaution chez un patient ne présentant aucune amélioration clinique dans ce délai.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. Voir rubrique 4.4 pour l'utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance hépatique

Tableau 5 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique

Catégorie d'insuffisance hépatique	Classification	Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique pour des comprimés de dosage différent
Légère	Classe A de Child-Pugh	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Modérée	Classe B de Child-Pugh	La dose doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).
Sévère	Classe C de Child-Pugh	Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Tableau 6 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Catégorie d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine	Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale pour des comprimés de dosage différent
Légère	50-80 mL/min	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Modérée	30-49 mL/min	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Sévère (y compris patients hémodialysés)	< 30 mL/min	La dose doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2). Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la formulation à libération prolongée de tofacitinib chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Tofacitinib est administré par voie orale, avec ou sans nourriture.

Les comprimés à libération prolongée de 11 mg de tofacitinib doivent être pris entiers afin de s'assurer que toute la dose est administrée correctement. Ils ne doivent être ni écrasés ni fractionnés, ni mâchés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus

Compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes et de mortalité toutes causes confondues associé au tofacitinib chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (pour plus de détails, voir les rubriques 4.4 et 5.1 ci-dessous).

Association avec d'autres traitements

Tofacitinib n'a pas été étudié et son utilisation est déconseillée en association avec les agents biologiques tels que les antagonistes du TNF, les antagonistes du récepteur de l'interleukine (IL)-1R, les antagonistes de l'IL-6R, les anticorps monoclonaux anti-CD20, les antagonistes de l'IL-17, les antagonistes de l'IL-12/IL-23, les anti-intégrines, les modulateurs sélectifs de la costimulation et les immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus, en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection.

L'incidence des effets indésirables était plus élevée pour l'association de tofacitinib et MTX par rapport à tofacitinib en monothérapie dans les études cliniques sur la PR.

L'utilisation de tofacitinib en association avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 n'a pas été étudiée dans les études cliniques portant sur tofacitinib.

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Des événements de MTEV graves, y compris d'embolie pulmonaire (EP), dont certains d'issue fatale, et de thrombose veineuse profonde (TVP), ont été observés chez des patients sous tofacitinib. Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un risque accru de MTEV dose-dépendant a été observé avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Dans une analyse exploratoire post hoc au sein de cette étude, chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV, les occurrences de MTEV ultérieures ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par tofacitinib qui, à 12 mois de traitement, présentaient un taux de D-dimères $\geq 2 \times$ LSN par rapport à ceux présentant un taux de D-dimères $< 2 \times$ LSN ; ceci n'était pas évident chez les patients traités par inhibiteurs du TNF. L'interprétation est limitée par le faible nombre d'événements

de MTEV et la disponibilité restreinte du test des D-dimères étaient significativement réduits au Mois 12 par rapport à l'inclusion dans tous les bras de traitement. Cependant, des taux de D-dimères $\geq 2 \times$ LSN au Mois 12 ont été observés chez environ 30 % des patients sans événements de MTEV ultérieurs, ce qui indique une spécificité limitée du test des D-dimères dans cette étude.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne (voir également rubrique 4.4 « Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) » et « Tumeurs malignes »), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV autres que des facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne, le tofacitinib doit être utilisé avec prudence. Les facteurs de risque de MTEV autres que les facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne comprennent les antécédents d'événements thromboemboliques, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, l'immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif, le trouble héréditaire de la coagulation. Les patients doivent être réévalués régulièrement au cours du traitement par tofacitinib afin de détecter des changements du niveau du risque de MTEV.

Pour les patients atteints de PR présentant des facteurs de risque connus de MTEV, il faut envisager de tester le taux de D-dimères après environ 12 mois de traitement. Si le résultat du test des D-dimères est $\geq 2 \times$ LSN, il faut confirmer que les bénéfices cliniques l'emportent sur les risques avant de décider de la poursuite du traitement par tofacitinib.

Évaluer rapidement les patients présentant des signes et symptômes de MTEV et interrompre le traitement par tofacitinib chez les patients chez lesquels une MTEV est soupçonnée, quelle que soit la dose ou l'indication.

Thrombose veineuse rétinienne

Des cas de thrombose veineuse rétinienne (TVR) ont été rapportés 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 évoquant une TVR.

Infections graves

Des cas graves, parfois fatals, d'infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, virales, ou d'autres infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib (voir rubrique 4.8). Le risque d'infections opportunistes est plus élevé dans les régions géographiques asiatiques (voir rubrique 4.8). Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous corticostéroïdes peuvent être sujets aux infections.

Le traitement avec tofacitinib ne doit pas être initié chez les patients présentant des infections évolutives, y compris des infections localisées.

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients :

- atteints d'infections récurrentes,
- présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste,
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où les infections fongiques sont endémiques,
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement avec tofacitinib. Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave, une infection opportuniste ou une septicémie. Un patient qui développe une nouvelle infection pendant le traitement avec tofacitinib doit faire l'objet de

tests diagnostiques rapides et complets adaptés à un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être initié et le patient doit être étroitement surveillé.

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.8). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

Le risque d'infection peut être majoré avec des degrés croissants de lymphopénie et la numération des lymphocytes doit être prise en compte lors de l'évaluation du risque individuel d'infection chez le patient. Les critères relatifs à l'arrêt du traitement et à la surveillance du patient en cas de lymphopénie sont présentés dans la rubrique 4.2.

Tuberculose

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients :

- ayant été exposés à la TB,
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB est endémique.

Il est recommandé d'évaluer le risque d'infection auquel sont exposés les patients en les soumettant à un test de dépistage de la tuberculose latente ou active avant et pendant le traitement avec tofacitinib, conformément aux recommandations en vigueur.

Les patients présentant une TB latente, avec un dépistage positif, doivent être traités avec un traitement antituberculeux standard avant l'administration de tofacitinib.

Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'administration de tofacitinib chez les patients présentant un dépistage négatif de la TB ayant cependant des antécédents de TB latente ou active et pour lesquels une prise en charge thérapeutique appropriée n'a pas pu être confirmée, ou chez les patients présentant un dépistage négatif mais exposés à des facteurs de risque de TB. Il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la TB afin de décider si l'initiation d'un traitement antituberculeux est appropriée pour un patient donné. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de TB, y compris les patients dont le test de dépistage de la TB latente était négatif avant l'initiation du traitement.

Réactivation virale

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés chez les patients traités par tofacitinib (voir rubrique 4.8).

Chez les patients traités avec tofacitinib, l'incidence du zona semble être majorée chez :

- Les patients japonais ou coréens.
- Les patients présentant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm³ (voir rubrique 4.2).
- Les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) biologiques.
- Les patients traités par 10 mg deux fois par jour.

L'impact de tofacitinib sur la réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas connu. Les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B ou de l'hépatite C positif étaient exclus des études cliniques. Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques avant l'initiation du traitement avec tofacitinib.

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (dont infarctus du myocarde)

Des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) ont été observés chez des patients prenant du tofacitinib.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue d'infarctus du myocarde a été observée avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives

Le tofacitinib peut altérer les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue de tumeurs malignes, en particulier des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée avec le tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Des CCNM, des cancers du poumon et des lymphomes ont également été observés chez les patients traités avec tofacitinib au cours d'autres études cliniques et lors de la période post-commercialisation.

D'autres tumeurs malignes ont été observées chez des patients traités avec tofacitinib au cours des études cliniques et depuis la commercialisation de tofacitinib, incluant sans s'y limiter le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1). Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, en particulier ceux présentant un risque accru de cancer cutané (voir tableau 7 de la rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle

Des précautions sont recommandées chez des patients ayant des antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques car ils peuvent être plus à risque d'infections. Des cas de pneumopathie interstitielle (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés chez des patients traités avec tofacitinib, au cours des études cliniques sur la PR et lors de la période post-commercialisation, bien que le rôle de l'inhibition de la voie Janus kinase (JAK) dans ces cas soit inconnu. Il a été démontré que les patients asiatiques atteints de PR présentaient un risque accru de pneumopathie interstitielle. Des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients.

Perforations gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés au cours des études cliniques, bien que le rôle de l'inhibition de la voie JAK dans ces cas soit inconnu. Tofacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de perforation gastro-intestinale (par ex., patients ayant des antécédents de diverticulite, patients prenant des corticostéroïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens de façon concomitante). Les patients présentant des signes et symptômes abdominaux *de novo* doivent être rapidement examinés afin de pouvoir identifier rapidement une éventuelle perforation gastro-intestinale.

Fractures

Des fractures ont été observées chez des patients traités par tofacitinib.

Le tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de fractures, tels que les patients âgés, les femmes et les patients utilisant des corticostéroïdes, quelles que soient l'indication et la posologie.

Enzymes hépatiques

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue d'élévation des taux d'enzymes hépatiques chez certains patients (voir rubrique 4.8 tests des enzymes hépatiques). Des précautions doivent être prises lors de l'initiation du traitement avec tofacitinib chez les patients présentant des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) en particulier en cas d'administration concomitante avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques tels que le MTX. Après l'initiation du traitement, une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques sont recommandées afin d'identifier les cas potentiels d'atteinte hépatique induite par le médicament. Si une atteinte hépatique induite par le médicament est suspectée, l'administration de tofacitinib doit être interrompue jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté.

Hypersensibilité

Dans le cadre de l'expérience accumulée en post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité associée à l'administration de tofacitinib ont été rapportés. L'angioœdème et l'urticaire comptaient parmi les réactions allergiques ; des réactions graves sont survenues. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de tofacitinib doit être immédiatement interrompue.

Paramètres biologiques

Lymphocytes

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue de lymphopénie par rapport au placebo. Des numérations lymphocytaires inférieures à 750 cellules/mm³ ont été associées à une incidence accrue d'infections graves. Il n'est pas recommandé d'initier ou de poursuivre le traitement avec tofacitinib chez les patients présentant une numération lymphocytaire confirmée inférieure à 750 cellules/mm³. La numération lymphocytaire doit être surveillée au début du traitement et tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction de la numération lymphocytaire, voir rubrique 4.2.

Neutrophiles

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue de neutropénie (moins de 2 000 cellules/mm³) par rapport au placebo. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients présentant une NAN inférieure à 1 000 cellules/mm³. La NAN doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction de la NAN, voir rubrique 4.2.

Hémoglobine

Le traitement avec tofacitinib a été associé à des diminutions des taux d'hémoglobine. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL. L'hémoglobine doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction du taux d'hémoglobine, voir rubrique 4.2.

Surveillance des lipides

Le traitement avec tofacitinib a été associé à des élévations des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL). Les effets maximaux ont généralement été observés dans un délai de 6 semaines. Les paramètres lipidiques doivent être évalués 8 semaines après l'initiation du traitement avec tofacitinib. Les patients doivent être pris en charge selon les recommandations cliniques relatives à la prise en charge de l'hyperlipidémie. Les augmentations des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol associées au traitement avec tofacitinib sont susceptibles d'être ramenées aux niveaux préthérapeutiques grâce à un traitement par statines.

Hypoglycémie chez les patients traités pour le diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés après l'instauration du tofacitinib chez des patients traités par des médicaments contre le diabète. Une adaptation de la dose du médicament antidiabétique peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie.

Vaccinations

Avant d'initier le traitement avec tofacitinib, il est recommandé que tous les patients aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en association avec tofacitinib. La décision d'utiliser des vaccins vivants avant le traitement avec tofacitinib doit tenir compte de l'immunosuppression préexistante du patient.

La vaccination prophylactique contre le zona doit être envisagée conformément aux recommandations vaccinales. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond par DMARDs biologiques. Si un vaccin vivant contre le zona est administré, il ne doit être administré qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV). Si l'antécédent de varicelle est considéré comme douteux ou peu fiable, il est recommandé d'effectuer des analyses sanguines à la recherche d'anticorps contre le VZV.

La vaccination avec des vaccins vivants doit avoir lieu au moins 2 semaines, et de préférence 4 semaines, avant l'initiation du traitement avec tofacitinib ou en accord avec les recommandations vaccinales en vigueur concernant les immunomodulateurs. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités avec tofacitinib.

Occlusion gastro-intestinale avec une formulation à libération prolongée indéformable

L'administration de tofacitinib, comprimés à libération prolongée doit être effectuée avec prudence chez les patients présentant un rétrécissement gastro-intestinal sévère (pathologique ou iatrogène) préexistant. De rares cas de symptômes obstructifs ont été rapportés chez des patients présentant des sténoses connues en association avec l'ingestion d'autres médicaments utilisant une formulation à libération prolongée indéformable.

Teneur en excipients

Tofacitinib, comprimés à libération prolongée contient du sorbitol. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

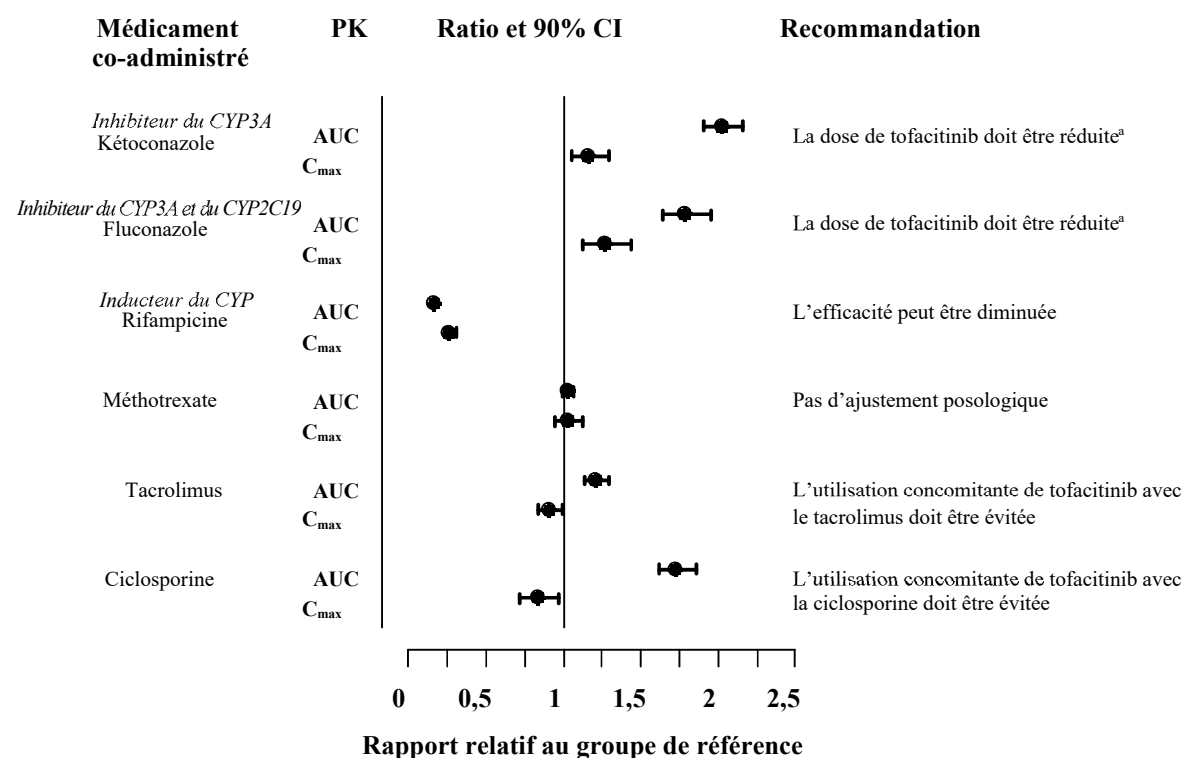
Potentiel d'effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (PK) de tofacitinib

Tofacitinib étant métabolisé par le CYP3A4, une interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 est possible. L'exposition au tofacitinib est augmentée lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., kétoconazole) ou lorsque l'administration d'un ou plusieurs médicaments de façon concomitante entraîne une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex. fluconazole) (voir rubrique 4.2).

L'exposition au tofacitinib est diminuée lorsqu'il est co-administré avec des inducteurs puissants du CYP (par ex., rifampicine). Il est peu probable que les inhibiteurs du CYP2C19 seul ou la P-glycoprotéine altèrent de manière significative la PK de tofacitinib.

La co-administration avec le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4), le fluconazole (inhibiteur modéré du CYP3A4 et puissant du CYP2C19), le tacrolimus (inhibiteur léger du CYP3A4) et la ciclosporine (inhibiteur modéré du CYP3A4) a induit une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) de tofacitinib, tandis que la rifampicine (inducteur puissant du CYP) a induit une diminution de l'AUC de tofacitinib. La co-administration de tofacitinib avec de puissants inducteurs du CYP (par ex., rifampicine) peut entraîner une perte ou une diminution de la réponse clinique (voir figure 1). La co-administration de puissants inducteurs du CYP3A4 avec tofacitinib n'est pas recommandée. La co-administration avec du kétoconazole et du fluconazole a induit une augmentation de la C_{max} de tofacitinib tandis que le tacrolimus, la ciclosporine et la rifampicine ont induit une diminution de la C_{max} de tofacitinib. Chez les patients atteints de PR, l'administration concomitante de MTX 15–25 mg une fois par semaine n'a pas eu d'effet sur la PK du tofacitinib (voir Figure 1).

Figure 1. Effet d'autres médicaments sur la PK de tofacitinib



Remarque : le groupe de référence est le tofacitinib en monothérapie.

^a La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg (sous forme de comprimé pelliculé) une fois par jour chez les patients recevant 11 mg (sous forme de comprimé à libération prolongée) une fois par jour (voir rubrique 4.2).

Potentiel d'effet de tofacitinib sur la PK d'autres médicaments

Chez les volontaires sains de sexe féminin, la co-administration de tofacitinib n'a pas eu d'effet sur la PK des contraceptifs oraux, du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol.

Chez les patients atteints de PR, la co-administration de tofacitinib avec le MTX 15 – 25 mg une fois par semaine a induit une diminution de l'AUC et de la C_{max} du MTX de 10 % et 13 %, respectivement. L'ampleur de la diminution de l'exposition au MTX ne justifie pas une modification de la dose de MTX.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation du tofacitinib chez la femme enceinte. Il a été démontré que le tofacitinib était tératogène chez le rat et le lapin et qu'il affectait la parturition et le développement péri/post-natal (voir rubrique 5.3).

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

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec tofacitinib et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

Allaitement

Il n'est pas connu si tofacitinib est excrété dans le lait maternel humain. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Le tofacitinib était excrété dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, l'utilisation de tofacitinib pendant l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. Le tofacitinib a altéré la fertilité de rats femelles mais pas de rats mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tofacitinib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Polyarthrite rhumatoïde

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves (voir rubrique 4.4). Dans l'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie (1,7 %), zona (0,6 %), infections des voies urinaires (0,4 %), cellulite (0,4 %), diverticulite (0,3 %) et appendicite (0,2 %). Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosse, candidose œsophagienne, zona multimétamérique, infection à cytomégalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres

infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioïdomycose).

Au cours des études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo ou MTX, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées (3,9 %), infections des voies respiratoires supérieures, (3,8 %), infection virale des voies aériennes supérieures (3,3 %), diarrhée (2,9 %), nausées (2,7 %) et hypertension (2,2 %).

Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un événement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement au cours des 3 premiers mois dans les études cliniques contrôlées, étaient le zona (0,19 %) et la pneumonie (0,15 %).

Rhumatisme psoriasique

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de RP actif traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib.

Spondylarthrite ankylosante

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de SA active traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA et de RCH et sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 7 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Pneumonie Grippe Zona Infection des voies urinaires Sinusite Bronchite Rhinopharyngite Pharyngite	Tuberculose Diverticulite Pyélonéphrite Cellulite Herpès simplex Gastro-entérite virale Infection virale	Septicémie Sepsis urinaire TB disséminée Bactériémie Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie à pneumocoque Pneumonie bactérienne Infection à cytomégalovirus Arthrite bactérienne	Tuberculose du système nerveux central Méningite à cryptocoque Fasciite nécrosante Encéphalite Bactériémie à staphylocoque Infection à complexe <i>Mycobacterium avium</i> Infection mycobactérienne atypique	

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Cancer du poumon Cancers cutanés non mélanomateux	Lymphome		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie Anémie	Leucopénie Neutropénie			
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité* Angioœdème* Urticaire*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Dyslipidémie Hyperlipidémie Déshydratation			
Affections psychiatriques		Insomnie			
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies			
Affections cardiaques		Infarctus du myocarde			
Affections vasculaires	Hypertension	Maladie thromboembolique veineuse**			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Congestion des sinus			
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales Vomissements Diarrhée Nausées Gastrite Dyspepsie				
Affections hépatobiliaires		Stéatose hépatique Enzymes hépatiques augmentées Transaminases augmentées Gamma-glutamyl transférase augmentée	Exploration fonctionnelle hépatique anormale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Érythème Prurit			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Tuméfaction articulaire Tendinite	Douleur musculo-squelettique		

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fièvre Fatigue			
Investigations	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Créatinine sanguine augmentée Cholestérol sanguin augmenté Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées Prise de poids			
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		Entorse d'un ligament Claquage de muscle			

* Données issues des notifications spontanées

** La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (EP), la thrombose veineuse profonde (TVP) et la thrombose veineuse rétinienne.

Description de certains effets indésirables

Maladie thromboembolique veineuse

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste étude post-autorisation randomisée d'évaluation de la sécurité (N = 4 362) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV) supplémentaire, une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubrique 5.1). La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné des décès. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,17 (0,08 – 0,33), de 0,50 (0,32 – 0,74) et de 0,06 (0,01 – 0,17) patient avec des événements pour 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement 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 le tofacitinib 10 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1). Chez les patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée, la majorité (97 %) présentait des facteurs de risque de MTEV.

Spondylarthrite ankylosante

Au cours des études cliniques contrôlées randomisées combinées de phase 2 et de phase 3, aucun événement de MTEV n'a été observé chez les 420 patients (233 patients-années d'observation) recevant du tofacitinib jusqu'à 48 semaines.

Infections

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes

recevant tofacitinib en monothérapie, comprimés pelliculés, 5 mg deux fois par jour (616 patients au total) et 10 mg deux fois par jour (642 patients au total) étaient de 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients), respectivement, contre 18,9 % (23 patients) dans le groupe placebo (122 patients au total). Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3 menées chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD (973 patients au total) et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD (969 patients au total) étaient de 21,3 % (207 patients) et 21,8 % (211 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (559 patients au total).

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

Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinib dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée (au total 4 867 patients) était de 46,1 patients avec des événements pour 100 patient-années (43,8 et 47,2 patients avec des événements pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients en monothérapie (1 750 patients au total), les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD (3 117 patients au total), les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Spondylarthrite ankylosante

Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, pendant la période contrôlée contre placebo allant jusqu'à 16 semaines, la fréquence des infections dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour (185 patients) était de 27,6 % et la fréquence dans le groupe placebo (187 patients) était de 23,0 %. Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, parmi les 316 patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 48 semaines, la fréquence des infections était de 35,1 %.

Infections graves

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours des études cliniques contrôlées de 6 mois et de 24 mois, le taux d'infections graves dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie était de 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années. Dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie, le taux était de 1,6 patient avec des événements pour 100 patient-années, le taux était de 0 événement pour 100 patient-années pour le groupe placebo, et le taux était de 1,9 patient avec des événements pour 100 patient-années pour le groupe MTX.

Au cours des études de 6 mois, 12 mois et 24 mois, les taux d'infections graves dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD étaient de 3,6 et 3,4 patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement, contre 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années dans le groupe placebo plus DMARD.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les taux globaux d'infections graves étaient de 2,4 et 3,0 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Les infections graves les plus fréquentes comprenaient la pneumonie, le zona, l'infection des voies urinaires, la cellulite, la gastro-entérite et la diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une vaste étude de sécurité randomisée post-autorisation (N = 4 362) menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation dose-dépendante des infections graves a été observée avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF (voir rubrique 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 ; 3,37), de 3,64 (3,11 ; 4,23) et de 2,44 (2,02 ; 2,92) patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement. Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (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 le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement.

Spondylarthrite ankylosante

Au cours des études cliniques combinées de phase 2 et de phase 3, parmi les 316 patients traités avec le tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant une durée maximale de 48 semaines, une infection grave (méningite aseptique) a été observée, ce qui représente un taux de 0,43 patient présentant des événements pour 100 patients-années.

Infections graves chez les personnes âgées

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 des infections graves parmi les patients âgés de 65 ans et plus traités par tofacitinib était supérieure à celle observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (4,8 pour 100 patient-années *versus* 2,4 pour 100 patient-années, respectivement).

Au cours d'une vaste étude de sécurité randomisée post-autorisation (N = 4 362) menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation des infections graves a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux inhibiteurs du TNF et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4). Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans étaient de 4,03 (3,02 , 5,27), de 5,85 (4,64 , 7,30) et de 3,73 (2,81 , 4,85) patients avec des événements pour 100 patient-années pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF, respectivement.

Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour les infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans 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 par jour, respectivement.

Infections graves au cours d'une étude de sécurité non interventionnelle post-autorisation

Les données d'une étude de sécurité non interventionnelle post-autorisation ayant évalué le tofacitinib chez des patients atteints de PR provenant d'un registre (US Corrona) ont révélé qu'un taux d'incidence numériquement plus élevé d'infections graves a été observé pour le comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour par rapport au comprimé pelliculé de 5 mg administré deux fois par jour. Les taux d'incidence bruts (IC à 95 %) (c'est-à-dire non ajustés en fonction de l'âge ou du sexe) depuis la disponibilité de chaque formulation à 12 mois après l'instauration du traitement ont été de 3,45 (1,93 ; 5,69) et de 2,78 (1,74 ; 4,21) et à 36 mois de 4,71 (3,08 ; 6,91) et de 2,79 (2,01 ; 3,77) patients avec des événements pour 100 patients-années dans le groupe des comprimés à libération prolongée de 11 mg administrés une fois par jour et des comprimés pelliculés de 5 mg administrés deux fois par jour, respectivement. Le rapport de risque non ajusté a été de 1,30 (IC à 95 % : 0,67 ; 2,50) à 12 mois et de 1,93 (IC à 95 % : 1,15 ; 3,24) à 36 mois pour la dose de 11 mg une fois par jour en comprimés à libération prolongée par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour en comprimés pelliculés. Les données reposent sur un petit nombre de patients avec des événements observés présentant des intervalles de confiance relativement larges et une durée de suivi limitée.

Réactivation virale

Les patients traités avec tofacitinib japonais ou coréens, les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques, les patients présentant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm³, ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation des cas de zona a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) du zona pour les traitements par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 3,75 (3,22 ; 4,34), 3,94 (3,38 ; 4,57) et 1,18 (0,90 ; 1,52) patients avec événements pour 100 patient-années.

Analyses biologiques

Lymphocytes

Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 1,9 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour.

Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves (voir rubrique 4.4).

Neutrophiles

Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAN en dessous de 1 000 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,08 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Aucune baisse confirmée de la NAN en dessous de 500 cellules/mm³ n'a été observée parmi les groupes de traitement. Aucune relation claire n'a été établie entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, le profil et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restés cohérents avec ceux observés dans les études cliniques contrôlées (voir rubrique 4.4).

Plaquettes

Les patients des études cliniques contrôlées de phase 3 (PR, RP, SA) devaient avoir une numération plaquettaire $\geq 100\,000$ cellules/mm³ pour être éligibles au recrutement, par conséquent, aucune information n'est disponible pour les patients ayant une numération plaquettaire $< 100\,000$ cellules/mm³ avant le début du traitement par tofacitinib.

Tests des enzymes hépatiques

Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées de façon peu fréquente chez les patients atteints de PR. Chez ces patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du DMARD concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinib ou la diminution de la dose de tofacitinib, a entraîné une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques.

Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 3 mois), (Etude I, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois) (Etude VI, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 7,1 %, 3,0 % et 3,0 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 3,3 %, 1,6 % et 1,5 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours de la période contrôlée des études de phase 3 sur la PR chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARDs (0 – 3 mois) (Etude II–V, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant le placebo, le tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de ces études, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, en monothérapie, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez < 1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,8 % et 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez < 1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, des élévations de l'ALAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF. Des élévations de l'ASAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 3,21 %, 4,57 % et 2,38 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF.

Lipides

Des élévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) ont d'abord été observées 1 mois après l'initiation du traitement avec le tofacitinib au cours des études cliniques contrôlées en double aveugle portant sur la PR. Ces élévations ont été observées à un mois et sont restées stables par la suite.

Les variations des paramètres lipidiques observées entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 – 24 mois) au cours des études cliniques contrôlées portant sur la PR, sont présentées ci-dessous :

- Le LDL-cholestérol 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 à 12 mois, et a augmenté de 16 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois.
- Le HDL-cholestérol 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 à 12 mois, et a augmenté de 19 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois.

À l'arrêt du traitement avec tofacitinib, les taux de lipides sont revenus aux valeurs initiales.

Les rapports LDL-cholestérol/HDL-cholestérol et les rapports apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 moyens étaient globalement stables chez les patients traités avec tofacitinib.

Dans une étude clinique contrôlée sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de l'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statines.

Dans les populations d'étude de tolérance à long terme sur la PR, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés.

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les modifications des paramètres lipidiques entre le début de l'étude et 24 mois après sont résumées ci-dessous :

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

Infarctus du myocarde

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des infarctus du myocarde non fatals pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,37 (0,22 – 0,57), de 0,33 (0,19 – 0,53) et de 0,16 (0,07 – 0,31) événements pour 100 patients-années. Quelques infarctus du myocarde fatals ont été rapportés avec des taux similaires chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Tumeurs malignes (sauf CCNM)

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des cancers du poumon pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,23 (0,12 – 0,40), de 0,32 (0,18 – 0,51) et de 0,13 (0,05 – 0,26) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Les taux d'incidence (IC à 95 %) des lymphomes pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,07 (0,02 – 0,18), de 0,11 (0,04 – 0,24) et de 0,02 (0,00 – 0,10) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de tofacitinib. Le traitement doit être symptomatique et de support.

Les données pharmacocinétiques indiquent que jusqu'à une dose unique de 100 mg administrée à des volontaires sains, plus de 95 % de la dose administrée serait éliminée dans les 24 heures.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classes pharmacothérapeutiques : Immunosuppresseurs, Immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA29

Mécanisme d'action

Tofacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). Dans les essais enzymatiques, le tofacitinib inhibe les JAK1, JAK2 et JAK3 ainsi que, dans une moindre mesure, la TyK2. En revanche, tofacitinib présente un degré élevé de sélectivité contre les autres kinases du génome humain. Dans les cellules humaines, tofacitinib inhibe préférentiellement la signalisation par les récepteurs hétérodimériques des cytokines associés à JAK3 et/ou à JAK1 et montre une sélectivité fonctionnelle pour les récepteurs des cytokines qui signalent via les paires de JAK2. L'inhibition des JAK1 et JAK3 par tofacitinib atténue la signalisation des interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) et des interférons de type I et de type II, ce qui entraînera une modulation des réponses immunitaire et inflammatoire.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de PR, le traitement avec tofacitinib s'étendant jusqu'à 6 mois a été associé à des réductions dose-dépendantes de cellules tueuses naturelles (NK : *Natural Killer*) CD16/56+ dans la circulation, avec une réduction maximale estimée apparaissant approximativement 8 à 10 semaines après initiation du traitement. Ces fluctuations disparaissent généralement dans les 2 à 6 semaines suivant l'arrêt du traitement. Le traitement avec tofacitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des numérations des lymphocytes B. Les fluctuations des numérations des lymphocytes T et des sous-populations de lymphocytes T circulants (CD3+, CD4+ et CD8+) étaient faibles et variables.

Après un traitement à long terme (traitement avec tofacitinib d'une durée médiane d'environ 5 ans), les numérations des CD4+ et CD8+ ont présenté des réductions médianes de 28 % et 27 % respectivement, par rapport à l'inclusion. Contrairement à la diminution observée après l'administration à court terme, le taux de cellules tueuses naturelles CD16/56+ a présenté une augmentation médiane de 73 % par rapport à l'inclusion. Après le traitement à long terme avec tofacitinib, la numération des lymphocytes B CD19+ n'a présenté aucune augmentation ultérieure. Toutes ces sous-populations de lymphocytes sont revenues aux valeurs initiales suite à l'arrêt temporaire du traitement. Aucune relation entre les infections graves ou opportunistes ou le zona et les numérations des sous-populations de lymphocytes n'a été identifiée (voir rubrique 4.2 pour la surveillance de la numération absolue des lymphocytes).

Chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib sur une période de 6 mois, les variations des taux sériques totaux d'IgG, IgM et IgA étaient faibles, non doses-dépendantes et semblables à celles observées sous placebo, témoignant d'une absence de suppression de la réponse humorale systémique.

Après le traitement avec tofacitinib chez des patients atteints de PR, des baisses rapides des taux de CRP (protéine C réactive) ont été observées et maintenues tout au long du traitement. Les fluctuations de la CRP observées avec le traitement avec tofacitinib ne disparaissent pas totalement dans les 2 semaines

suivant l'arrêt du traitement, témoignant d'une activité pharmacodynamique prolongée par rapport à la demi-vie.

Études sur les vaccins

Au cours d'une étude clinique contrôlée menée chez des patients atteints de PR prenant tofacitinib 10 mg deux fois par jour ou placebo, le nombre de patients répondeurs au vaccin antigrippal était similaire dans les deux groupes : tofacitinib (57 %) et placebo (62 %). En ce qui concerne le vaccin antipneumococcique polysaccharidique, le nombre de répondeurs était le suivant : 32 % chez les patients traités avec tofacitinib et MTX ; 62 % chez ceux traités avec tofacitinib en monothérapie ; 62 % chez ceux traités par MTX en monothérapie ; et 77 % chez ceux recevant un placebo. La signification clinique de ces observations n'est pas connue. Néanmoins, des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude sur le vaccin antigrippal et le vaccin antipneumococcique polysaccharidique chez des patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour à long terme.

Une étude contrôlée a été menée chez des patients atteints de PR recevant un traitement de fond concomitant par MTX et immunisés avec un vaccin vivant atténué contre le virus de l'herpès 2 à 3 semaines avant l'initiation d'un traitement de 12 semaines avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou un placebo. Des preuves de réponses humorale et à médiation cellulaire au VZV ont été observées à la fois chez les patients traités avec tofacitinib et ceux recevant le placebo à 6 semaines. Les réponses ont été semblables à celles observées chez les volontaires sains âgés de 50 ans et plus. Un patient n'ayant aucun antécédent de varicelle et aucun anticorps anti-varicelle à l'inclusion a présenté une dissémination de la souche vaccinale de la varicelle 16 jours après la vaccination. Le traitement avec tofacitinib a été arrêté et le patient s'est rétabli suite à l'administration d'un médicament antiviral aux doses habituelles. Ce patient a ensuite présenté une réponse humorale et cellulaire robuste, quoique retardée, au vaccin (voir rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la tolérance des comprimés de tofacitinib ont été évaluées au cours de 6 études multicentriques, randomisées, contrôlées en double aveugle chez des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'une PR active diagnostiquée selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR). Le Tableau 8 fournit des informations concernant le schéma des études et les caractéristiques de la population.

Tableau 8 : Etudes cliniques de phase 3 portant sur le tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour chez des patients atteints de PR

Études	Étude I (ORAL Solo)	Étude II (ORAL Sync)	Étude III (ORAL Standard)	Étude IV (ORAL Scan)	Étude V (ORAL Step)	Étude VI (ORAL Start)	Étude VII (ORAL Strategy)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	Patients naïfs de MTX ^a	MTX-IR
Témoin	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX	MTX, ADA
Traitement de fond	Aucun ^b	DMARDcs	MTX	MTX	MTX	Aucun ^b	3 groupes parallèles : <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib en monothérapie • Tofacitinib+MTX • ADA+MTX
Principales caractéristiques	Monothérapie	Divers DMARDcs	Témoin actif (ADA)	Radiographie	TNFi-IR	Monothérapie, comparateur actif (MTX), radiographie	Tofacitinib avec et sans MTX comparé à ADA avec MTX
Nombre de patients traités	610	792	717	797	399	956	1 146

Durée totale de l'étude	6 mois	1 an	1 an	2 ans	6 mois	2 ans	1 an
Co-critères principaux d'évaluation de l'efficacité ^c	Mois 3 : ACR20 Score HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6	Mois 6 : ACR20 DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 6 : ACR20 DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 6 : ACR20 STSm DAS28-4(VS) < 2,6 Mois 3 : Score HAQ-DI	Mois 3 : ACR20 Score HAQ-DI DAS28-4(VS) < 2,6	Mois 6 : STSm ACR70	Mois 6 : ACR50
Durée minimale sous placebo avant le recours au tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour	Mois 3	Mois 6 (les sujets sous placebo ayant présenté une amélioration < 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses sont passés au tofacitinib à 3 mois)			Mois 3	NA	NA

^a. ≤ 3 doses hebdomadaires (naïfs de MTX).

^b. Les antipaludiques étaient autorisés.

^c. Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : variation moyenne du STSm par rapport à l'inclusion ; pourcentage de sujets obtenant des réponses ACR20 ou ACR70 ; variation moyenne du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion ; pourcentage de sujets atteignant un DAS28-4(VS) < 2,6 (rémission).

STSm = Score total de Sharp modifié, ACR20(70) = amélioration ≥ 20 % du score ACR (*American College of Rheumatology*) (≥ 70 %), DAS28 = score d'activité de la maladie sur 28 articulations, VS = vitesse de sédimentation, HAQ-DI = Indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle, IR : (*inadequate responder*) patients ayant présenté une réponse inadéquate au traitement, DMARD = (*Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) traitement de fond antirhumatismal, csDMARD = DMARD synthétique conventionnel, TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale, NA = non applicable
ADA = adalimumab, MTX = méthotrexate.

Réponse clinique

Réponse ACR

Les pourcentages de patients traités par tofacitinib obtenant des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 au cours des études ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, ORAL Start et ORAL Strategy sont présentés dans le tableau 9. Dans toutes les études, les patients traités soit par 5 mg soit par 10 mg de tofacitinib deux fois par jour ont présenté des taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 statistiquement significatifs à 3 et 6 mois en comparaison aux patients sous placebo (ou *versus* MTX dans l'étude ORAL Start).

Au cours de l'étude ORAL Strategy, les réponses au tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX étaient numériquement similaires à celles de l'adalimumab 40 mg + MTX et les deux étaient numériquement plus élevées que celles du tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

L'effet thérapeutique était similaire chez les patients, indépendamment du facteur rhumatoïde, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou de l'état de la maladie. Le délai d'apparition de la réponse était rapide (dès la 2^e semaine dans les études ORAL Solo, ORAL Sync et ORAL Step) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Tout comme pour la réponse ACR globale observée chez les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour, une amélioration constante a été observée pour chacun des composants de la réponse ACR par rapport à l'inclusion, notamment : nombre d'articulations gonflées et douloureuses ; évaluation globale par le patient et par le médecin ; indices d'invalidité ; évaluation de la douleur et CRP en comparaison avec les patients recevant le placebo plus MTX ou d'autres DMARDs dans toutes les études.

Tableau 9 : Proportion (%) de patients ayant une réponse ACR

ORAL Solo : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs
--

Critère	Temps	Placebo N = 122	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie N = 241		Tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie N = 243
ACR20	Mois 3	26	60***		65***
	Mois 6	NA	69		71
ACR50	Mois 3	12	31***		37***
	Mois 6	NA	42		47
ACR70	Mois 3	6	15*		20***
	Mois 6	NA	22		29
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs					
Critère	Temps	Placebo + DMARDs N = 158	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + DMARDs N = 312		Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + DMARDs N = 315
ACR20	Mois 3	27	56***		63***
	Mois 6	31	53***		57***
	Mois 12	NA	51		56
ACR50	Mois 3	10	27***		33***
	Mois 6	13	34***		36***
	Mois 12	NA	33		42
ACR70	Mois 3	2	8**		14***
	Mois 6	3	13***		16***
	Mois 12	NA	19		25
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX					
Critère	Temps	Placebo N = 105	Tofacitinib deux fois par jour + MTX		Adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines + MTX N = 199
			5 mg N = 198	10 mg N = 197	
ACR20	Mois 3	26	59***	57***	56***
	Mois 6	28	51***	51***	46**
	Mois 12	NA	48	49	48
ACR50	Mois 3	7	33***	27***	24***
	Mois 6	12	36***	34***	27**
	Mois 12	NA	36	36	33
ACR70	Mois 3	2	12**	15***	9*
	Mois 6	2	19***	21***	9*
	Mois 12	NA	22	23	17
ORAL Scan : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX					
Critère	Temps	Placebo + MTX N = 156	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N = 316		Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N = 309
ACR20	Mois 3	27	55***		66***
	Mois 6	25	50***		62***
	Mois 12	NA	47		55
	Mois 24	NA	40		50
ACR50	Mois 3	8	28***		36***
	Mois 6	8	32***		44***
	Mois 12	NA	32		39
	Mois 24	NA	28		40
ACR70	Mois 3	3	10**		17***

	Mois 6	1	14***	22***
	Mois 12	NA	18	27
	Mois 24	NA	17	26
ORAL Step : patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF				
Critère	Temps	Placebo + MTX N = 132	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N = 133	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N = 134
ACR20	Mois 3	24	41*	48***
	Mois 6	NA	51	54
ACR50	Mois 3	8	26***	28***
	Mois 6	NA	37	30
ACR70	Mois 3	2	14***	10*
	Mois 6	NA	16	16
ORAL Start : patients naïfs de MTX				
Critère	Temps	MTX N = 184	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie N = 370	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie N = 394
ACR20	Mois 3	52	69***	77***
	Mois 6	51	71***	75***
	Mois 12	51	67**	71***
	Mois 24	42	63***	64***
ACR50	Mois 3	20	40***	49***
	Mois 6	27	46***	56***
	Mois 12	33	49**	55***
	Mois 24	28	48***	49***
ACR70	Mois 3	5	20***	26***
	Mois 6	12	25***	37***
	Mois 12	15	28**	38***
	Mois 24	15	34***	37***
ORAL Strategy : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX				
Critère	Temps	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 384	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + 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 12	61,72	70,21†	67,62
ACR 50	Mois 3	31,51	40,96†	37,31
	Mois 6	38,28	46,01†	43,78
	Mois 12	39,31	47,61†	45,85
ACR70	Mois 3	13,54	19,41†	14,51
	Mois 6	18,23	25,00†	20,73
	Mois 12	21,09	28,99†	25,91

*p < 0,05

**p < 0,001

***p < 0,0001 *versus* placebo (*versus* MTX pour ORAL Start)

†p < 0,05 – tofacitinib 5 mg + MTX *versus* tofacitinib 5 mg pour ORAL Strategy (valeurs de p normales sans ajustement pour comparaisons multiples)

N = nombre de sujets analysés ; ACR20/50/70 = amélioration ≥ 20, 50, 70 % du score ACR (*American College of Rheumatology*) ; NA = non applicable; MTX = méthotrexate.

Réponse DAS28-4(VS)

Les patients inclus dans les études de phase III ont présenté un score d'activité de la maladie (DAS28-4[VS]) moyen de 6,1 – 6,7 à l'inclusion. Des réductions significatives du DAS28-4(VS) par rapport à l'inclusion (amélioration moyenne) de 1,8 – 2,0 et 1,9 – 2,2 ont été observées chez les patients traités avec tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement, en comparaison avec les patients recevant un placebo (0,7 – 1,1) à 3 mois. La proportion de patients atteignant une rémission clinique DAS28 (DAS28-4[VS] < 2,6) dans les études ORAL Step, ORAL Sync et ORAL Standard est présentée dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Nombre (%) de sujets atteignant une rémission DAS28-4(VS) < 2,6 à 3 et 6 mois

	Temps d'évaluation	N	%
ORAL Step : patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Mois 3	133	6
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Mois 3	134	8*
Placebo + MTX	Mois 3	132	2
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Mois 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour	Mois 6	315	11***
Placebo	Mois 6	158	3
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX			
Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Mois 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Mois 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC toutes les deux semaines + MTX	Mois 6	199	6*
Placebo + MTX	Mois 6	105	1

*p < 0,05 ; ***p < 0,0001 *versus* placebo ; SC = voie sous cutanée ; N = nombre de sujets analysés ; DAS28 = score d'activité de la maladie sur 28 articulations ; VS = vitesse de sédimentation.

Réponse radiographique

Dans les études ORAL Scan et ORAL Start, l'inhibition de la progression des lésions structurales a été évaluée par radiographie et exprimée comme la variation moyenne par rapport à l'inclusion du STSm et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement de l'interligne articulaire (PIA), à 6 et 12 mois.

Dans l'étude ORAL Scan, tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus un traitement de fond par MTX a entraîné une inhibition significativement plus importante de la progression des lésions structurales par rapport au placebo plus MTX à 6 et 12 mois. Administré à une dose de 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib plus MTX présentait des effets similaires sur la progression moyenne des lésions structurales (non statistiquement significatifs). Les analyses des scores d'érosion et de PIA étaient cohérentes avec les résultats globaux.

Dans le groupe placebo plus MTX, 78 % des patients ne présentaient pas de progression radiographique à 6 mois (variation du STSm inférieure ou égale à 0,5), contre 89 % et 87 % des patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg (plus MTX) deux fois par jour respectivement (résultats tous deux significatifs *versus* placebo plus MTX).

Dans l'étude ORAL Start, le tofacitinib en monothérapie a entraîné une inhibition significativement plus importante de la progression des lésions structurales par rapport au MTX, à 6 et 12 mois, comme illustré

dans le Tableau 11, inhibition qui s'est également maintenue à 24 mois. Les analyses des scores d'érosion et de PIA étaient cohérentes avec les résultats globaux.

Dans le groupe MTX, 70 % des patients ne présentaient pas de progression radiographique à 6 mois, contre 83 % et 90 % des patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour respectivement, résultats tous deux significatifs *versus* MTX.

Tableau 11 : Progression radiographique à 6 et 12 mois

ORAL Scan : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX					
	Placebo + MTX N = 139 Moyenne (ET) ^a	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX N = 277 Moyenne (ET) ^a	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX Différence moyenne par rapport au placebo ^b (IC)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX N = 290 Moyenne (ET) ^a	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX Différence moyenne par rapport au placebo ^b (IC)
STSm ^c Valeur initiale	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mois 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7 ; 0,0)	0,1 (2,0)	-0,4 (-0,8 ; 0,0)
Mois 12	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3 ; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5 ; -0,2)
ORAL Start: patients naïfs de MTX					
	MTX N = 168 Moyenne (ET) ^a	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 344 Moyenne (ET) ^a	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour Différence moyenne par rapport au MTX ^d (IC)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 368 Moyenne (ET) ^a	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour Différence moyenne par rapport au MTX ^d (IC)
STSm ^c Valeur initiale	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Mois 6	0,9 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0 ; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2 ; -0,4)
Mois 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4 ; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8 ; -0,8)

^a ET = Ecart Type

^b Différence entre les moyennes des moindres carrés du tofacitinib moins placebo (IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %)

^c Les données à 6 mois et 12 mois représentent l'évolution moyenne par rapport à l'inclusion

^d Différence entre les moyennes des moindres carrés du tofacitinib moins MTX (IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %)

Réponse de la fonction physique et résultats liés à la santé

Tofacitinib, administré seul ou en association avec du MTX, a démontré des améliorations de la fonction physique, comme l'indique le score HAQ-DI. Les patients traités par tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration de la fonction physique significativement plus importante par rapport à l'inclusion et en comparaison avec le placebo à 3 mois (études ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard et ORAL Step) et à 6 mois (études ORAL Sync et ORAL Standard). Les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration de la fonction physique significativement plus importante en comparaison avec le placebo dès la 2^e semaine dans les études ORAL Solo et ORAL Sync. Les variations du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion au cours des études ORAL Standard, ORAL Step et ORAL Sync sont présentées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Variation moyenne des moindres carrés (MC) du score HAQ-DI à 3 mois par rapport à l'inclusion

Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + MTX	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + MTX	Adalimumab 40 mg une semaine sur deux + MTX
ORAL Standard : patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX			
N = 96	N = 185	N = 183	N = 188
-0,24	-0,54***	-0,61***	-0,50***
ORAL Step : patients ayant présenté une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF			
N = 118	N = 117	N = 125	NA
-0,18	-0,43***	-0,46***	NA
Placebo + DMARD(s)	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + DMARD(s)	
ORAL Sync : patients ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARDs			
N = 147	N = 292	N = 292	NA
-0,21	-0,46***	-0,56***	NA

*** p < 0,0001 ; tofacitinib *versus* placebo + MTX ; MC = moindres carrés ; N = nombre de patients ; NA = non applicable ; score HAQ-DI = indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire d'état de santé SF-36 (*Short Form Health Survey-36*). Comparés aux patients sous placebo, les patients traités avec tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration significativement plus importante par rapport à l'inclusion du score SF-36 sur l'ensemble des 8 domaines ainsi qu'au niveau des scores des composantes physiques (PCS : *Physical Component Summary*) et des composantes mentales (MCS : *Mental Component Summary*) à 3 mois dans les études ORAL Solo, ORAL Scan et ORAL Step. Dans l'étude ORAL Scan, les améliorations moyennes du SF-36 se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités avec tofacitinib.

L'amélioration de la fatigue a été évaluée à l'aide de l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) à 3 mois, dans l'ensemble des études. Dans l'ensemble des 5 études, comparés aux patients sous placebo, les patients traités par tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour ont présenté des améliorations significativement plus importantes de leur niveau de fatigue par rapport à l'inclusion. Dans les études ORAL Standard et ORAL Scan, les améliorations moyennes du FACIT-F se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités avec tofacitinib.

Une amélioration du sommeil a été évaluée à l'aide des indices I et II des troubles du sommeil du questionnaire MOS-Sleep (*Medical Outcomes Study Sleep*) à 3 mois dans l'ensemble des études. Dans les études ORAL Sync, ORAL Standard et ORAL Scan, comparés aux patients sous placebo, les patients ayant reçu de tofacitinib 5 ou 10 mg deux fois par jour ont présenté des améliorations significativement plus importantes sur les deux échelles par rapport à l'inclusion. Dans les études ORAL Standard et ORAL Scan, les améliorations moyennes des deux échelles se sont maintenues jusqu'à 12 mois chez les patients traités par tofacitinib.

Maintien des réponses cliniques

Le maintien de l'effet thérapeutique a été évalué par les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 au cours d'études d'une durée s'étendant jusqu'à deux ans. Les variations du score HAQ-DI moyen et du DAS28-4(VS) se sont maintenues dans les deux groupes de traitement avec tofacitinib jusqu'à la fin des études.

Les preuves d'un maintien de l'efficacité du tofacitinib sur une durée allant jusqu'à 5 ans sont également apportées à partir de données issues d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des

patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, ainsi que d' études en ouvert de suivi à long terme jusqu'à 8 ans clôturées.

Données de sécurité contrôlées à long terme

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) était une vaste étude (N = 4362) post-autorisation randomisée contre comparateur actif évaluant la sécurité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (facteurs de risque CV définis comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires). Pour la majorité (plus de 90 %) des patients sous tofacitinib qui étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs, la durée de tabagisme était supérieure à 10 ans, avec une médiane de 35,0 et 39,0 années de tabagisme, respectivement. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les patients ont été randomisés en ouvert pour recevoir selon un rapport 1/1/1 soit le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit un inhibiteur du TNF (l'inhibiteur du TNF était l'étanercept 50 mg une fois par semaine ou l'adalimumab 40 mg une semaine sur deux). Les co-critères d'évaluation principaux étaient : tumeurs malignes avérées (sauf CCNM) et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) avérés ; l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ont été soumises à l'insu. Il s'agissait d'une étude dont la puissance était événement-dépendantes qui nécessitait également le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Le traitement à l'étude tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients sont passés à 5 mg deux fois par jour en raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-dépendant. Pour les patients du bras de traitement par tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour, les données collectées avant et après le changement posologique ont été analysées dans leur groupe de traitement randomisé initial.

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec l'inhibiteur du TNF, étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le HR était supérieure au critère de non-infériorité prédéfini de 1,8 pour les MACE avérés et les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM).

Les résultats concernant les MACE avérés, les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM), et certains autres événements sont présentés ci-dessous.

MACE (dont infarctus du myocarde) et maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Une augmentation des infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF. Une augmentation dose-dépendante des événements de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 13 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les MACE, les infarctus du myocarde et les maladies thromboemboliques veineuses

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^a	Tous les tofacitinib^b	Inhibiteur du TNF (TNFi)
MACE^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	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 deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^a	Tous les tofacitinib^b	Inhibiteur du TNF (TNFi)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,24 (0,81 ; 1,91)	1,43 (0,94 ; 2,18)	1,33 (0,91 ; 1,94)	
IM fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,00 (0,00 ; 0,07)	0,06 (0,01 ; 0,18)	0,03 (0,01 ; 0,09)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	0,00 (0,00 ; Inf)	1,03 (0,21 ; 5,11)	0,50 (0,10 ; 2,49)	
IM non fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,37 (0,22 ; 0,57)	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,35 (0,24 ; 0,48)	0,16 (0,07 ; 0,31)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,32 (1,02 ; 5,30)	2,08 (0,89 ; 4,86)	2,20 (1,02 ; 4,75)	
MTEV^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,70 (0,49 ; 0,99)	0,51 (0,38 ; 0,67)	0,20 (0,10 ; 0,37)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,66 (0,76 ; 3,63)	3,52 (1,74 ; 7,12)	2,56 (1,30 ; 5,05)	
EP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,17 (0,08 ; 0,33)	0,50 (0,32 ; 0,74)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,93 (0,79 ; 10,83)	8,26 (2,49 ; 27,43)	5,53 (1,70 ; 18,02)	
TVP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,21 (0,11 ; 0,38)	0,31 (0,17 ; 0,51)	0,26 (0,17 ; 0,38)	0,14 (0,06 ; 0,29)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,54 (0,60 ; 3,97)	2,21 (0,90 ; 5,43)	1,87 (0,81 ; 4,30)	

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

^b Association de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

^c Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant son arrêt.

^d Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, EP = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement d'un IM (mortel ou non mortel) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge \geq 65 ans, homme, tabagisme actif ou ancien, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (dont infarctus du myocarde, coronaropathie, angor stable ou procédures coronariennes) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tumeurs malignes

Une augmentation des tumeurs malignes (sauf CCNM) en particulier des cancers du poumon, des lymphomes et une augmentation des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM) a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF.

Tableau 14 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Tumeurs malignes (sauf CCNM)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	1,13 (0,87 ; 1,45)	1,13 (0,86 ; 1,45)	1,13 (0,94 ; 1,35)	0,77 (0,55 ; 1,04)

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,47 (1,00 ; 2,18)	1,48 (1,00 ; 2,19)	1,48 (1,04 ; 2,09)	
Cancer du poumon				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,23 (0,12 ; 0,40)	0,32 (0,18 ; 0,51)	0,28 (0,19 ; 0,39)	0,13 (0,05 ; 0,26)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,84 (0,74 ; 4,62)	2,50 (1,04 ; 6,02)	2,17 (0,95 ; 4,93)	
Lymphome				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,07 (0,02 ; 0,18)	0,11 (0,04 ; 0,24)	0,09 (0,04 ; 0,17)	0,02 (0,00 ; 0,10)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	3,99 (0,45 ; 35,70)	6,24 (0,75 ; 51,86)	5,09 (0,65 ; 39,78)	
CCNM				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,61 (0,41 ; 0,86)	0,69 (0,47 ; 0,96)	0,64 (0,50 ; 0,82)	0,32 (0,18 ; 0,52)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,90 (1,04 ; 3,47)	2,16 (1,19 ; 3,92)	2,02 (1,17 ; 3,50)	

^a Pour les tumeurs malignes sauf CCNM, cancer du poumon et lymphome, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Pour le CCNM, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

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

^c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : CCNM = cancer cutané non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge ≥ 65 ans et tabagisme actif ou ancien (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mortalité

Une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. La mortalité a été principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.

Tableau 15 : Taux d'incidence et hazard ratio pour la mortalité^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Mortalité (toutes causes confondues)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,50 (0,33 ; 0,74)	0,80 (0,57 ; 1,09)	0,65 (0,50 ; 0,82)	0,34 (0,20 ; 0,54)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,49 (0,81 ; 2,74)	2,37 (1,34 ; 4,18)	1,91 (1,12 ; 3,27)	
Infections mortelles				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,08 (0,02 ; 0,20)	0,18 (0,08 ; 0,35)	0,13 (0,07 ; 0,22)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,30 (0,29 ; 5,79)	3,10 (0,84 ; 11,45)	2,17 (0,62 ; 7,62)	
Événements CV mortels				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,25 (0,13 ; 0,43)	0,41 (0,25 ; 0,63)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,20 (0,10 ; 0,36)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,26 (0,55 ; 2,88)	2,05 (0,96 ; 4,39)	1,65 (0,81 ; 3,34)	
Tumeurs malignes mortelles				

TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,10 (0,03 ; 0,23)	0,00 (0,00 ; 0,08)	0,05 (0,02 ; 0,12)	0,02 (0,00 ; 0,11)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	4,88 (0,57 ; 41,74)	0 (0,00 ; Inf)	2,53 (0,30 ; 21,64)	

^a Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

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

^c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, CV = cardiovasculaire, Inf = infini

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de tofacitinib ont été évaluées au cours de 2 études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo menées chez des patients adultes atteints de RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses). Les patients devaient présenter un psoriasis en plaques actif lors de la visite de sélection. Pour les deux études, les principaux critères d'évaluation étaient le taux de réponse ACR20 et la variation du score HAQ-DI à 3 mois par rapport à l'inclusion.

L'étude PsA-I (OPAL BROADEN) a évalué 422 patients ayant précédemment présenté une réponse inadéquate (en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance) à un csDMARD (MTX pour 92,7 % des patients) ; 32,7 % des patients de cette étude avaient précédemment présenté une réponse inadéquate à > 1 csDMARD ou à 1 csDMARD et un DMARD synthétique ciblé (tsDMARD). Au cours de l'étude OPAL BROADEN, un traitement antérieur par inhibiteur du TNF n'était pas autorisé. Tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD de façon concomitante ; 83,9 % des patients ont reçu du MTX, 9,5 % de la sulfasalazine et 5,7 % du léflunomide. La durée médiane du RP était de 3,8 ans. À l'inclusion, 79,9 % et 56,2 % des patients présentaient, respectivement, une enthésite et une dactylite. Les patients randomisés pour recevoir le tofacitinib ont reçu 5 mg deux fois par jour ou 10 mg deux fois par jour pendant 12 mois. À 3 mois, les patients randomisés pour recevoir le placebo sont passés, tout en respectant l'aveugle, soit au tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit au tofacitinib 10 mg deux fois par jour et ont été traités jusqu'au 12^e mois. Les patients randomisés pour recevoir l'adalimumab (bras contrôle actif) ont reçu 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines pendant 12 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'une intolérance ; 36,0 % avaient précédemment présenté une réponse inadéquate à > 1 DMARD biologique. Tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD de façon concomitante ; 71,6 % des patients ont reçu du MTX, 15,7 % des patients de la sulfasalazine et 8,6 % des patients du léflunomide. La durée médiane du RP était de 7,5 ans. À l'inclusion, 80,7 % et 49,2 % des patients présentaient, respectivement, une enthésite et une dactylite. Les patients randomisés pour recevoir le tofacitinib ont reçu 5 mg deux fois par jour ou 10 mg deux fois par jour pendant 6 mois. À 3 mois, les patients randomisés pour recevoir le placebo sont passés, tout en respectant l'aveugle, soit au tofacitinib 5 mg deux fois par jour soit au tofacitinib 10 mg deux fois par jour et ont été traités jusqu'au 6^e mois.

Signes et symptômes

À 3 mois, le traitement avec tofacitinib a entraîné des améliorations significatives de certains signes et symptômes du RP, telles que déterminées par les critères de réponse ACR20 par rapport au placebo. Les résultats d'efficacité pour les critères d'évaluation importants sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Proportion (%) de patients atteints de RP ayant obtenu une réponse clinique et variation moyenne par rapport à l'inclusion au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND

Groupe de traitement	DMARD synthétique conventionnel Patients ayant présenté une réponse inadéquate ^a (naïfs de TNFi)			TNFi Patients ayant présenté une réponse inadéquate ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND ^c	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Adalimumab 40 mg SC q2S	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3 mois	33 %	50 % ^{d,*}	52 % [*]	24 %	50 % ^{d,***}
6 mois	NA	59 %	64 %	NA	60 %
12 mois	NA	68 %	60 %	-	-
ACR50					
3 mois	10 %	28 % ^{e,**}	33 % ^{***}	15 %	30 % ^{e,*}
6 mois	NA	38 %	42 %	NA	38 %
12 mois	NA	45 %	41 %	-	-
ACR70					
3 mois	5 %	17 % ^{e,*}	19 % [*]	10 %	17 %
6 mois	NA	18 %	30 %	NA	21 %
12 mois	NA	23 %	29 %	-	-
ΔLEI ^f					
3 mois	-0,4	-0,8	-1,1 [*]	-0,5	-1,3 [*]
6 mois	NA	-1,3	-1,3	NA	-1,5
12 mois	NA	-1,7	-1,6	-	-
ΔDSS ^f					
3 mois	-2,0	-3,5	-4,0	-1,9	-5,2 [*]
6 mois	NA	-5,2	-5,4	NA	-6,0
12 mois	NA	-7,4	-6,1	-	-
PASI75 ^g					
3 mois	15 %	43 % ^{d,***}	39 % ^{**}	14 %	21 %
6 mois	NA	46 %	55 %	NA	34 %
12 mois	NA	56 %	56 %	-	-

* Valeur de p nominale ≤ 0,05 ; ** valeur de p nominale < 0,001 ; *** valeur de p nominale < 0,0001 pour le traitement actif versus placebo au Mois 3.

Abréviations : SC = surface corporelle ; ΔLEI = variation de l'indice de Leeds pour l'enthésite (*Leeds Enthesitis Index*) par rapport à l'inclusion ; ΔDSS = variation du score de sévérité de la dactylite (*Dactylitis Severity Score*) par rapport à l'inclusion ; ACR20/50/70 = amélioration ≥ 20 %, 50 %, 70 % du score ACR (*American College of Rheumatology*) ; csDMARD = DMARD synthétique conventionnel ; N = nombre de patients randomisés et traités ; NA = non applicable, étant donné que les données relatives au traitement par placebo ne sont pas disponibles au-delà du 3^e mois en raison du passage au traitement avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou tofacitinib 10 mg deux fois par jour ; SC q2s = par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ; TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale ; PASI = indice d'étendue et de gravité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity index*) ; PASI75 = amélioration ≥ 75 % du PASI.

^a Réponse inadéquate à au moins 1 csDMARD en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.

^b Réponse inadéquate à au moins 1 TNFi en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.

^c La durée de l'étude OPAL BEYOND a été de 6 mois.

^d Atteinte d'une significativité statistique globale de p ≤ 0,05 conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.

^e Atteinte d'une significativité statistique au sein de la famille ACR (ACR50 et ACR70) de p ≤ 0,05 conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.

^f Pour les patients dont le score initial était > 0.

^g Pour les patients dont la SC initiale était ≥ 3 % et le PASI > 0.

À 3 mois, les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, qu'ils soient naïfs d'inhibiteurs du TNF ou répondeurs inadéquats aux inhibiteurs du TNF, ont tous présenté des taux de réponse ACR20 significativement plus élevés que ceux du groupe placebo. L'analyse de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'activité de la maladie à l'inclusion et du sous-type de RP n'a pas permis d'identifier de différences en termes de réponse au traitement avec tofacitinib. Le nombre de patients atteints d'arthrite mutilante ou d'atteinte axiale était trop faible pour établir une évaluation pertinente. Des taux de réponse ACR20 statistiquement significatifs ont été observés avec le tofacitinib 5 mg deux fois par jour dans les deux études dès la semaine 2 (première évaluation post-inclusion) par rapport au placebo.

Au cours de l'étude OPAL BROADEN, 26,2 %, 25,5 % et 6,7 % des patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, l'adalimumab et le placebo, respectivement, ont atteint le seuil d'activité minimale de la maladie (MDA) (différence de 19,5 % entre le traitement par tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le placebo [IC à 95 % : 9,9 ; 29,1]) à 3 mois. Au cours de l'étude OPAL BEYOND, 22,9 % et 14,5 % des patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le placebo, respectivement, ont atteint le seuil d'MDA. Néanmoins, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour n'a pas atteint le seuil de significativité statistique nominale (différence de 8,4 % entre le traitement et le placebo [IC à 95 % : -1,0 ; 17,8] à 3 mois).

Réponse radiographique

Au cours de l'étude OPAL BROADEN, la progression des lésions articulaires structurelles a été évaluée par radiographie à l'aide du score total de Sharp modifié selon van der Heijde (mTSS) et la proportion de patients présentant une progression radiographique (augmentation du mTSS de plus de 0,5 par rapport à l'inclusion) a été évaluée à 12 mois. À 12 mois, 96 % et 98 % des patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, respectivement, n'ont pas présenté de progression radiographique (augmentation du mTSS inférieure ou égale à 0,5 par rapport à l'inclusion).

Fonction physique et qualité de vie associée à l'état de santé

Une amélioration de la fonction physique a été mesurée selon l'HAQ-DI. Les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante ($p \leq 0,05$) de la fonction physique initiale, par rapport au placebo, à 3 mois (voir tableau 17).

Tableau 17 : Variation du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion dans les études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND sur le RP

Groupe de traitement	Variation moyenne des moindres carrés du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion				
	DMARD synthétique conventionnel Patients ayant présenté une réponse inadéquate ^a (naïfs de TNFi)			TNFi Patients ayant présenté une réponse inadéquate ^b	
	OPAL BROADEN			OPAL BEYOND	
	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Adalimumab 40 mg SC q2S	Placebo	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour
N	104	107	106	131	129
3 mois	-0,18	-0,35 ^{c,*}	-0,38 [*]	-0,14	-0,39 ^{c,***}
6 mois	NA	-0,45	-0,43	NA	-0,44
12 mois	NA	-0,54	-0,45	NA	NA

* Valeur de p nominale $\leq 0,05$; *** valeur de p nominale $< 0,0001$ pour le traitement actif *versus* placebo au Mois 3.

Abréviations : DMARD = (*Disease Modifying Antirheumatic Drug*) traitement de fond antirhumatismal ; HAQ-DI = indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle ; N = nombre total de patients dans l'analyse statistique ; SC q2s = par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines ; TNFi = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale.

^a Réponse inadéquate à au moins un DMARD synthétique conventionnel (csDMARD) en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.

^b Réponse inadéquate à au moins un inhibiteur du TNF (TNFi) en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'une intolérance.

^c Atteinte d'une significativité statistique globale de $p \leq 0,05$ conformément à la procédure de test « step-down » prédéfinie.

À 3 mois, les taux de répondeurs HAQ-DI (réponse définie comme une diminution $\geq 0,35$ par rapport à l'inclusion) au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND ont été de 53 % et 50 %, respectivement, chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, de 31 % et 28 %, respectivement, chez les patients recevant le placebo, et de 53 % chez les patients recevant 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines (étude OPAL BROADEN uniquement).

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire d'état de santé SF-36v2 (*Short Form Health Survey-36v2*) ; la fatigue a été évaluée à l'aide de l'indice d'évaluation fonctionnelle de la fatigue FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*). Comparés aux patients sous placebo, les patients traités avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante par rapport à l'inclusion du score SF-36v2 pour la fonction physique, du score SF-36v2 pour la composante physique, et des scores du FACIT-F, à 3 mois, au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND (valeur de p nominale $\leq 0,05$). Les améliorations par rapport à l'inclusion des scores SF-36v2 et du FACIT-F se sont maintenues jusqu'au 6^e mois (OPAL BROADEN et OPAL BEYOND) et jusqu'au 12^e mois (OPAL BROADEN).

Les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration plus importante des douleurs arthritiques (telles que mesurées sur une échelle visuelle analogique de 0–100) par rapport à l'inclusion, à la semaine 2 (première évaluation post-inclusion) et à 3 mois par rapport au placebo au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND (valeur de p nominale $\leq 0,05$).

Spondylarthrite ankylosante

Le programme de développement clinique du tofacitinib visant à évaluer l'efficacité et la sécurité comprenait un essai de confirmation contrôlé par placebo (étude AS-I). L'étude AS-I était une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 48 semaines menée auprès de 269 patients adultes ayant une réponse inadéquate (réponse clinique inadéquate ou intolérance) à au moins 2 AINS. Les patients ont été randomisés et traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou ont reçu un placebo pendant 16 semaines de traitement en aveugle, puis tous sont passés au tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant 32 semaines supplémentaires. Les patients présentaient une maladie active, définie à la fois par l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI) et par un score de douleur dorsale (BASDAI question 2) supérieur ou égal à 4, malgré un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), corticostéroïde ou DMARD.

Environ 7 % et 21 % des patients ont utilisé de façon concomitante du méthotrexate ou de la sulfasalazine, respectivement, entre l'inclusion à la Semaine 16. Les patients ont été autorisés à recevoir une faible dose stable de corticostéroïdes oraux (8,6 % l'ont reçue) et/ou d'AINS (81,8 % l'ont reçue) de l'inclusion à la Semaine 48. Vingt-deux pour cent des patients ont eu une réponse inadéquate à 1 ou 2 antagonistes du TNF. Le critère d'évaluation principal était d'évaluer la proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS20 à la Semaine 16.

Réponse clinique

Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations plus importantes des réponses ASAS20 et ASAS40 que ceux traités par placebo à la Semaine 16 (tableau 18). Les réponses se sont maintenues de la Semaine 16 à la Semaine 48 chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

Tableau 18 : Réponses ASAS20 et ASAS40 à la Semaine 16, étude AS-I

	Placebo (N = 136)	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 133)	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Réponse ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Réponse ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**

* Erreur de type I contrôlée.

** $p < 0,0001$.

L'efficacité du tofacitinib a été démontrée chez les patients naïfs de bDMARD et chez les patients avec une réponse inadéquate aux TNFi (TNFi-IR) ou ayant pris des bDMARD (non-IR) (tableau 19).

Tableau 19 : Réponses ASAS20 et ASAS40 (%) selon l'antécédent thérapeutique à la Semaine 16, étude AS-I

Antécédents thérapeutiques	Critère d'évaluation de l'efficacité					
	ASAS20			ASAS40		
	Placebo N	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Placebo N	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Naïf de bDMARD	105	102	28 (15, 41)	105	102	31 (19, 43)
TNFi-IR ou bDMARD (non-IR)	31	31	23 (1, 44)	31	31	19 (2, 37)

ASAS20 = amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 20 % et augmentation ≥ 1 unité dans au moins 3 domaines sur une échelle de 0 à 10, et aucune aggravation de ≥ 20 % et ≥ 1 unité dans le domaine restant ; ASAS40 = amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 40 % et ≥ 2 unités dans au moins 3 domaines sur une échelle de 0 à 10 et aucune aggravation dans le domaine restant ; bDMARD = (biologic Disease Modifying Antirheumatic Drug) traitement de fond antirhumatismal biologique ; IC = intervalle de confiance ; non-IR = réponse non inadéquate ; TNFi-IR = réponse inadéquate aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale.

Les améliorations des composantes de la réponse ASAS et des autres mesures de l'activité de la maladie étaient plus élevées chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour que chez ceux recevant le placebo à la Semaine 16, comme le montre le tableau 20. Les améliorations se sont maintenues de la Semaine 16 à la Semaine 48 chez les patients recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour.

Tableau 20 : Composantes de l'ASAS et autres mesures de l'activité de la maladie à la Semaine 16, étude AS-I

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 133)		Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
	Inclusion (moyenne)	Semaine 16 (variation de la MMC par rapport à l'inclusion)	Inclusion (moyenne)	Semaine 16 (variation de la MMC par rapport à l'inclusion)	
Composantes de l'ASAS					
- Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (0-10) ^{a,*}	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07 ; -1,05)**
- Douleur rachidienne totale (0-10) ^{a,*}	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10 ; -1,14)**

	Placebo (N = 136)		Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 133)		Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
	Inclusion (moyenne)	Semaine 16 (variation de la MMC par rapport à l'inclusion)	Inclusion (moyenne)	Semaine 16 (variation de la MMC par rapport à l'inclusion)	
- 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)**
Score BASDAI ^d	6,5	-1,1	6,4	-2,6	-1,4 (-1,88 ; -1,00)**
BASMI ^{e,*}	4,4	-0,1	4,5	-0,6	-0,5 (-0,67 ; -0,37)**
hsCRP ^{f,*} (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,0 (-1,20 ; -0,72)**
ASDAScrp ^{g,*}	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,0 (-1,16 ; -0,79)**

* erreur de type I contrôlée.

** $p < 0,0001$.

^a Mesuré sur une échelle d'évaluation numérique où 0 = non active ou aucune douleur et 10 = très active ou douleur la plus sévère.

^b Indice fonctionnel de la spondylarthrite ankylosante de Bath mesuré sur une échelle d'évaluation numérique où 0 = facile et 10 = impossible.

^c L'inflammation est la moyenne de deux auto-évaluations de la raideur rapportées par le patient dans le BASDAI.

^d Score total de l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath.

^e Indice de métrologie de la spondylarthrite ankylosante de Bath.

^f Protéine C réactive à haute sensibilité.

^g Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante avec protéine C réactive.

MMC = moyenne des moindres carrés

Autres résultats liés à la santé

Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations depuis l'inclusion, plus importantes sur la qualité de vie pour la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) (-4,0 vs -2,0) et du score total de l'évaluation fonctionnelle des traitements de la maladie chronique (FACIT-F) (6,5 vs 3,1) par rapport aux patients traités par placebo à la semaine 16 ($p < 0,001$). Les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour ont obtenu des améliorations systématiquement plus importantes par rapport à l'inclusion dans le domaine des scores des composantes physiques (PCS : *Physical Component Summary*) du questionnaire d'état de santé SF-36 version 2 (*Short Form Health Survey -36v2*) que les patients sous placebo à la Semaine 16.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le tofacitinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications arthrite juvénile idiopathique et rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration orale de tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 4 heures et la demi-vie est d'environ 6 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 48 heures avec une accumulation négligeable après une administration quotidienne. L'AUC et la C_{max} à l'état d'équilibre de tofacitinib pour le

tofacitinib 11 mg, comprimé à libération prolongée administré une fois par jour sont équivalentes à celles de tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés administré deux fois par jour.

Absorption et distribution

L'administration concomitante de tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée avec un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucune fluctuation de l'AUC alors que la C_{\max} a été augmentée de 27 %.

Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution est de 87 L. La liaison de tofacitinib aux protéines sériques est d'environ 40 %. Tofacitinib se lie de manière prédominante avec l'albumine et ne semble pas se lier à l' α -1 glycoprotéine acide. Le tofacitinib est distribué à parts égales entre les globules rouges et le plasma.

Biotransformation et élimination

Les mécanismes de clairance de tofacitinib sont à environ 70 % de métabolisme hépatique et 30 % d'excrétion rénale de la molécule mère. Le métabolisme de tofacitinib est principalement médié par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP2C19. Dans une étude radiomarquée chez l'être humain, plus de 65 % de la radioactivité totale dans la circulation concernaient la substance active sous forme inchangée, les 35 % restants étant attribués à 8 métabolites, chacun représentant moins de 8 % de la radioactivité totale. Tous les métabolites ont été observés chez les espèces animales et devraient avoir une activité 10 fois inférieure à celle de tofacitinib pour l'inhibition des JAK1/3. Aucune preuve de stéréoconversion n'a été détectée dans les échantillons humains. L'activité pharmacologique de tofacitinib est attribuée à la molécule mère. *In vitro*, tofacitinib est un substrat du MDR1, mais n'est pas un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), des OATP1B1/1B3, ou des OCT1/2.

Pharmacocinétique chez les patients

En raison de l'inflammation chronique, l'activité enzymatique des enzymes du CYP est réduite chez les patients atteints de PR. Chez les patients atteints de PR, la clairance orale de tofacitinib ne varie pas avec le temps, ce qui indique que le traitement avec tofacitinib ne normalise pas l'activité de l'enzyme CYP.

L'analyse PK de population chez des patients atteints de PR a indiqué que l'exposition systémique (AUC) de tofacitinib dans les extrêmes de poids corporel (40 kg, 140 kg) était similaire (à 5 % près) à celle observée chez un patient pesant 70 kg. Il a été estimé que les patients âgés de 80 ans présentaient une AUC supérieure de moins de 5 % par rapport à celle des sujets d'âge moyen de 55 ans. Il a été estimé que les femmes présentaient une AUC inférieure de 7 % par rapport aux hommes. Les données disponibles ont également démontré qu'il n'existe aucune différence majeure au niveau de l'AUC de tofacitinib entre les patients blancs, noirs et asiatiques. Une relation quasi linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution a été observée, donnant lieu à des concentrations maximales (C_{\max}) plus élevées et des concentrations minimales (C_{\min}) plus basses chez les patients les plus légers. Néanmoins, cette différence n'est pas jugée cliniquement pertinente. La variabilité inter-sujets (coefficient de variation en pourcentage) de l'AUC de tofacitinib est estimée à environ 27 %.

Les résultats de l'analyse PK de population chez les patients atteints de RP ou de SA actif étaient cohérents avec ceux observés chez les patients atteints de PR.

Insuffisance rénale

Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 – 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine : 30 – 49 mL/min) et sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ont présenté une AUC supérieure de 37 %, 43 % et 123 %, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), la contribution de la dialyse à la clairance totale du tofacitinib était relativement faible. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg, l'AUC moyenne chez les sujets présentant une IRT

en fonction des concentrations mesurées un jour sans dialyse était supérieure d'environ 40 % (intervalle de confiance à 90 % : 1,5 – 95 %) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Dans les études cliniques, le tofacitinib n'a pas été évalué chez les patients dont la clairance de la créatinine à l'inclusion (estimée par la formule de Cockcroft-Gault) était inférieure à 40 mL/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B de Child-Pugh) présentaient une AUC 3 % et 65 % plus élevée, respectivement, en comparaison aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Au cours des études cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 4.4), ou chez les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B ou C positif.

Interactions

Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) et n'est pas un inhibiteur des UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur des MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, ou de la MRP à des concentrations cliniques significatives.

Comparaison de la PK des formulations, comprimés à libération prolongée et comprimés pelliculés

Les comprimés à libération prolongée de 11 mg de tofacitinib une fois par jour ont démontré une équivalence PK (AUC et C_{max}) avec les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques, des effets ont été observés sur les systèmes immunitaire et hématopoïétique et ont été attribués aux propriétés pharmacologiques de tofacitinib (inhibition des JAK). Des effets indésirables liés à l'immunosuppression, tels que des infections bactériennes et virales et des lymphomes, ont été observés à des doses cliniquement pertinentes. Des cas de lymphome ont été observés chez 3 des 8 singes adultes à des niveaux d'exposition correspondant à 6 ou 3 fois l'exposition clinique à tofacitinib (AUC de la fraction libre chez l'être humain à une dose de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour), et chez 0 des 14 singes juvéniles à des niveaux d'exposition correspondant à 5 ou 2,5 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. L'exposition chez les singes à la dose maximale sans effet néfaste observable (NOAEL) pour les lymphomes était quasiment 1 ou 0,5 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. D'autres observations à des doses supérieures à l'exposition chez l'être humain ont inclus des effets sur les systèmes hépatique et gastro-intestinal.

D'après les résultats issus d'une série de tests de mutations génétiques et d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*, tofacitinib ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique.

Le potentiel carcinogène de tofacitinib a été évalué dans une étude de carcinogénicité de 6 mois menée sur des souris transgéniques rasH2 et dans une étude de carcinogénicité de 2 ans menée sur des rats. Le tofacitinib n'était pas cancérigène pour les souris à des niveaux d'exposition correspondant à 38 ou 19 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des tumeurs testiculaires à cellules interstitielles (de Leydig) bénignes ont été observées chez les rats : les tumeurs à cellules de Leydig bénignes observées chez le rat ne sont pas associées à un risque de survenue de tumeurs à cellules de Leydig chez l'être humain. Des hibernomes (tumeurs malignes de tissu adipeux marron) ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition supérieurs ou égaux à 83 ou 41 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des thymomes bénins ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition correspondant à 187 ou 94 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour.

Il a été démontré que tofacitinib était tératogène chez des rats et des lapins et qu'il induisait des effets sur la fertilité des rats femelles (baisse du taux de gestation, diminution du nombre de corps jaunes, de sites

d'implantation et de fœtus viables, et augmentation des résorptions précoces), la parturition et le développement péri/post-natal. Tofacitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, la motilité des spermatozoïdes ou la concentration spermatique. Tofacitinib était excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations environ 2 fois supérieures à celles du sérum, de 1 à 8 heures après l'administration. Dans les études menées chez des rats et des singes juvéniles, aucun effet lié au tofacitinib n'a été observé sur le développement osseux des mâles ou des femelles à des expositions similaires à celles obtenues aux doses autorisées chez l'être humain.

Aucun résultat en lien avec le tofacitinib n'a été observé dans les études sur les animaux juvéniles indiquant une plus grande sensibilité des populations pédiatriques par rapport aux adultes. Dans l'étude sur la fertilité des rats juvéniles, aucun signe de toxicité pour le développement, aucun effet sur la maturation sexuelle, et aucun signe de toxicité pour la reproduction (accouplement et fertilité) n'a été noté après la maturité sexuelle. Dans les études de 1 mois chez le rat juvénile et de 39 semaines chez le singe juvénile, des effets liés au tofacitinib sur les paramètres immunitaires et hématologiques compatibles avec l'inhibition de JAK1/3 et JAK2 ont été observés. Ces effets étaient réversibles et conformes à ceux également observés chez les animaux adultes à des expositions similaires.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

sorbitol (E420)
hydroxyéthylcellulose
copovidone
stéarate de magnésium

Pelliculage

acétate de cellulose
hydroxypropylcellulose (E463)
hypromellose (E464)
dioxyde de titane (E171)
triacétine
oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

gomme laque (E904)
hydroxyde d'ammonium (E527)
propylène glycol (E1520)
oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD avec 2 gels de silice déshydratant et munis d'un bouchon en polypropylène sécurité enfant contenant 30 ou 90 comprimés à libération prolongée.

Plaquettes en Aluminium/PVC avec feuille de protection en aluminium contenant 7 comprimés à libération prolongée. Chaque boîte contient 28 ou 91 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 mars 2017
Date de renouvellement de l'autorisation : 04 mars 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution buvable contient du citrate de tofacitinib, équivalant à 1 mg de tofacitinib.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque mL de solution buvable contient 2,39 mg de propylène glycol.

Chaque mL de solution buvable contient 0,9 mg de benzoate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution limpide, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.

Tofacitinib peut être administré en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections pour lesquelles tofacitinib est indiqué.

Posologie

Tofacitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

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

Tableau 1 : Dose de tofacitinib pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de RP juvénile âgés de deux ans et plus

Poids corporel (kg)	Schéma posologique
10 - < 20	3,2 mg (3,2 mL de solution buvable) deux fois par jour
20 - < 40	4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour
≥ 40	5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé pelliculé de 5 mg) deux fois par jour

Les patients pesant ≥ 40 kg traités par la solution buvable de 5 mL de tofacitinib deux fois par jour peuvent passer au tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour. Les patients pesant < 40 kg ne peuvent pas passer à une autre formulation que la solution buvable de tofacitinib.

Ajustement posologique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le MTX.

Interruption et arrêt du traitement

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 18 semaines suivant l'initiation du traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être soigneusement reconsidérée chez un patient ne présentant aucune amélioration clinique dans ce délai.

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

L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie, et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 2, 3 et 4 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients pédiatriques présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm³.

Tableau 2 : Faible numération absolue des lymphocytes

Faible numération absolue des lymphocytes (NAL) (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (cellules/mm ³)	Recommandation
NAL supérieure ou égale à 750	Le traitement doit être maintenu.
NAL 500-750	Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu jusqu'à ce que la NAL soit supérieure à 750. Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu. Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre le traitement cliniquement approprié.
NAL inférieure à 500	Si cette valeur biologique est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients pédiatriques présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 200 cellules/mm³.

Tableau 3 : Faible numération absolue des neutrophiles

Faible numération absolue des neutrophiles (NAN) (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (cellules/mm³)	Recommandation
NAN supérieure à 1 000	Le traitement doit être maintenu.
NAN 500 – 1 000	<p>Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000.</p> <p>Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu.</p> <p>Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement approprié.</p>
NAN inférieure à 500	Si cette valeur biologique est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté.

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients pédiatriques présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL.

Tableau 4 : Faible taux d'hémoglobine

Faible taux d'hémoglobine (voir rubrique 4.4)	
Valeur biologique (g/dL)	Recommandation
Diminution inférieure ou égale à 2 g/dL et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dL	Le traitement doit être maintenu.
Diminution supérieure à 2 g/dL ou taux inférieur à 8,0 g/dL (confirmé par un nouveau test)	Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées.

Interactions

La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour ou l'équivalent en fonction du poids une fois par jour chez les patients recevant des comprimés pelliculés de 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluconazole) (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la solution buvable de tofacitinib n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

Tableau 5 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique

Catégorie d'insuffisance hépatique	Classification	Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique pour la solution buvable
Légère	Classe A de Child-Pugh	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Modérée	Classe B de Child-Pugh	La dose doit être réduite à 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour (voir rubrique 5.2).
Sévère	Classe C de Child-Pugh	Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Tableau 6 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Catégorie d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine	Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale pour la solution buvable
Légère	50-80 mL/min	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Modérée	30-49 mL/min	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Sévère (y compris patients hémodialysés)	< 30 mL/min	La dose doit être réduite à 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 2 ans)

La sécurité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

La solution buvable de tofacitinib doit être administrée à l'aide de l'adaptateur de flacon à presser et de la seringue pour administration orale inclus.

Tofacitinib est administré par voie orale, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

Association avec d'autres traitements

Tofacitinib n'a pas été étudié et son utilisation est déconseillée en association avec les agents biologiques tels que les antagonistes du TNF, les antagonistes du récepteur de l'interleukine (IL)-1R, les antagonistes de l'IL-6R, les anticorps monoclonaux anti-CD20, les antagonistes de l'IL-17, les antagonistes de l'IL-12/IL-23, les anti-intégrines, les modulateurs sélectifs de la costimulation et les immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus, en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection.

L'incidence des effets indésirables était plus élevée pour l'association de tofacitinib et MTX par rapport à tofacitinib en monothérapie dans les études cliniques sur la PR.

L'utilisation de tofacitinib en association avec des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 n'a pas été étudiée dans les études cliniques portant sur tofacitinib.

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Des événements de MTEV graves, y compris d'embolie pulmonaire (EP), dont certains d'issue fatale, et de thrombose veineuse profonde (TVP), ont été observés chez des patients sous tofacitinib. Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un risque accru de MTEV dose-dépendant a été observé avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Dans une analyse exploratoire post hoc au sein de cette étude, chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV, les occurrences de MTEV ultérieures ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par tofacitinib qui, à 12 mois de traitement, présentaient un taux de D-dimères $\geq 2 \times$ LSN par rapport à ceux présentant un taux de D-dimères $< 2 \times$ LSN ; ceci n'était pas évident chez les patients traités par inhibiteurs du TNF. L'interprétation est limitée par le faible nombre d'événements de MTEV et la disponibilité restreinte du test des D-dimères (évalué uniquement à l'inclusion, au Mois 12 et à la fin de l'étude). Chez les patients qui n'ont pas présenté de MTEV au cours de l'étude, les taux moyens de D-dimères étaient significativement réduits au Mois 12 par rapport à l'inclusion dans tous les bras de traitement. Cependant, des taux de D-dimères $\geq 2 \times$ LSN au Mois 12 ont été observés chez environ 30 % des patients sans événements de MTEV ultérieurs, ce qui indique une spécificité limitée du test des D-dimères dans cette étude.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne (voir également rubrique 4.4 « Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) » et « Tumeurs malignes »), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV autres que des facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne, le tofacitinib doit être utilisé avec prudence. Les facteurs de risque de MTEV autres que les facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne comprennent les antécédents d'événements

thromboemboliques veineux, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, l'immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif, le trouble héréditaire de la coagulation. Les patients doivent être réévalués régulièrement au cours du traitement par tofacitinib afin de déceler des changements du niveau du risque de MTEV.

Pour les patients atteints de PR présentant des facteurs de risque connus de MTEV, il faut envisager de tester le taux de D-dimères après environ 12 mois de traitement. Si le résultat du tests de D-dimères est $\geq 2 \times \text{LSN}$, il faut confirmer que les bénéfices cliniques l'emportent sur les risques avant de décider de la poursuite du traitement par tofacitinib.

Évaluer rapidement les patients présentant des signes et symptômes de MTEV et interrompre le traitement par tofacitinib chez les patients chez lesquels une MTEV est soupçonnée, quelle que soit la dose ou l'indication.

Thrombose veineuse rétinienne

Des cas de thrombose veineuse rétinienne (TVR) ont été rapportés 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 évoquant une TVR.

Infections graves

Des cas graves, parfois fatals, d'infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, virales, ou d'autres infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib (voir rubrique 4.8). Le risque d'infections opportunistes est plus élevé dans les régions géographiques asiatiques (voir rubrique 4.8). Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous corticostéroïdes peuvent être sujets aux infections.

Le traitement avec tofacitinib ne doit pas être initié chez les patients présentant des infections évolutives, y compris des infections localisées.

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement par tofacitinib chez les patients :

- atteints d'infections récurrentes,
- présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste,
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où les infections fongiques sont endémiques,
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement avec tofacitinib. Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave, une infection opportuniste ou une septicémie. Un patient qui développe une nouvelle infection pendant le traitement avec tofacitinib doit faire l'objet de tests diagnostiques rapides et complets adaptés à un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être initié et le patient doit être étroitement surveillé.

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.8). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

Le risque d'infection peut être majoré avec des degrés croissants de lymphopénie et la numération des lymphocytes doit être prise en compte lors de l'évaluation du risque individuel d'infection chez le patient. Les critères relatifs à l'arrêt du traitement et à la surveillance du patient en cas de lymphopénie sont présentés dans la rubrique 4.2.

Tuberculose

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients :

- ayant été exposés à la TB,
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB est endémique.

Il est recommandé d'évaluer le risque d'infection auquel sont exposés les patients en les soumettant à un test de dépistage de la tuberculose latente ou active avant et pendant le traitement avec tofacitinib, conformément aux recommandations en vigueur.

Les patients présentant une TB latente, avec un dépistage positif, doivent être traités avec un traitement antituberculeux standard avant l'administration de tofacitinib.

Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'administration de tofacitinib chez les patients présentant un dépistage négatif de la TB ayant cependant des antécédents de TB latente ou active et pour lesquels une prise en charge thérapeutique appropriée n'a pas pu être confirmée, ou chez les patients présentant un dépistage négatif mais exposés à des facteurs de risque de TB. Il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la TB afin de décider si l'initiation d'un traitement antituberculeux est appropriée pour un patient donné. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de TB, y compris les patients dont le test de dépistage de la TB latente était négatif avant l'initiation du traitement.

Réactivation virale

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés chez les patients traités par tofacitinib (voir rubrique 4.8).

Chez les patients traités avec tofacitinib, l'incidence du zona semble être majorée chez :

- Les patients japonais ou coréens.
- Les patients présentant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm³ (voir rubrique 4.2).
- Les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) biologiques.

L'impact de tofacitinib sur la réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas connu. Les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B ou de l'hépatite C positif étaient exclus des études cliniques. Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques avant l'initiation du traitement avec tofacitinib.

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (dont infarctus du myocarde)

Des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) ont été observés chez des patients prenant du tofacitinib.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue d'infarctus du myocarde a été observée avec le tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1).

Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives

Le tofacitinib peut altérer les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue de tumeurs malignes, en particulier des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée avec le tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Des CCNM, des cancers du poumon et des lymphomes ont également été observés chez les patients traités par tofacitinib au cours d'autres études cliniques et lors de la période post-commercialisation.

D'autres tumeurs malignes ont été observées chez des patients traités par tofacitinib au cours des études cliniques et depuis la commercialisation de tofacitinib, incluant sans s'y limiter, le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 5.1). Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, en particulier ceux présentant un risque accru de cancer cutané (voir tableau 7 de la rubrique 4.8).

Pneumopathie interstitielle

Des précautions sont recommandées chez des patients ayant des antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques car ils peuvent être plus à risque d'infections. Des cas de pneumopathie interstitielle (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés chez des patients traités avec tofacitinib, au cours des études cliniques sur la PR et lors de la période post-commercialisation, bien que le rôle de l'inhibition de la voie Janus kinase (JAK) dans ces cas soit inconnu. Il a été démontré que les patients asiatiques atteints de PR présentaient un risque accru de pneumopathie interstitielle. Des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients.

Perforations gastro-intestinales

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés au cours des études cliniques, bien que le rôle de l'inhibition de la voie JAK dans ces cas soit inconnu.

Tofacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de perforation gastro-intestinale (par ex., patients ayant des antécédents de diverticulite, patients prenant des corticostéroïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens de façon concomitante). Les patients présentant des signes et symptômes abdominaux *de novo* doivent être rapidement examinés afin de pouvoir identifier rapidement une éventuelle perforation gastro-intestinale.

Fractures

Des fractures ont été observées chez des patients traités par tofacitinib.

Le tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de fractures, tels que les patients âgés, les femmes et les patients utilisant des corticostéroïdes, quelles que soient l'indication et la posologie.

Enzymes hépatiques

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue d'élévation des taux d'enzymes hépatiques chez certains patients (voir rubrique 4.8 tests des enzymes hépatiques). Des précautions doivent être prises lors de l'initiation du traitement avec tofacitinib chez les patients présentant des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) en particulier

en cas d'administration concomitante avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques tels que le MTX. Après l'initiation du traitement, une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques sont recommandées afin d'identifier les cas potentiels d'atteinte hépatique induite par le médicament. Si une atteinte hépatique induite par le médicament est suspectée, l'administration de tofacitinib doit être interrompue jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté.

Hypersensibilité

Dans le cadre de l'expérience accumulée en post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité associée à l'administration de tofacitinib ont été rapportés. L'angioœdème et l'urticaire comptaient parmi les réactions allergiques ; des réactions graves sont survenues. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de tofacitinib doit être immédiatement interrompue.

Paramètres biologiques

Lymphocytes

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue de lymphopénie par rapport au placebo. Des numérations lymphocytaires inférieures à 750 cellules/mm³ ont été associées à une incidence accrue d'infections graves. Il n'est pas recommandé d'initier ou de poursuivre le traitement avec tofacitinib chez les patients présentant une numération lymphocytaire confirmée inférieure à 750 cellules/mm³. La numération lymphocytaire doit être surveillée au début du traitement et tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction de la numération lymphocytaire, voir rubrique 4.2.

Neutrophiles

Le traitement avec tofacitinib a été associé à une incidence accrue de neutropénie (moins de 2 000 cellules/mm³) par rapport au placebo. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients adultes présentant une NAN inférieure à 1 000 cellules/mm³ et chez les patients pédiatriques présentant une NAN inférieure à 1 200 cellules/mm³. La NAN doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction de la NAN, voir rubrique 4.2.

Hémoglobine

Le traitement avec tofacitinib a été associé à des diminutions des taux d'hémoglobine. Il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients adultes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL et chez les patients pédiatriques présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. L'hémoglobine doit être surveillée au début du traitement et après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications de traitement recommandées en fonction du taux d'hémoglobine, voir rubrique 4.2.

Surveillance des lipides

Le traitement avec tofacitinib a été associé à des élévations des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL). Les effets maximaux ont généralement été observés dans un délai de 6 semaines. Les paramètres lipidiques doivent être évalués 8 semaines après l'initiation du traitement avec tofacitinib. Les patients doivent être pris en charge selon les recommandations cliniques relatives à la prise en charge de l'hyperlipidémie. Les augmentations des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol associées au traitement avec tofacitinib sont susceptibles d'être ramenées aux niveaux préthérapeutiques grâce à un traitement par statines.

Hypoglycémie chez les patients traités pour le diabète

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés après l'instauration du tofacitinib chez des patients traités par des médicaments contre le diabète. Une adaptation de la dose du médicament antidiabétique peut être nécessaire en cas d'hypoglycémie.

Vaccinations

Avant d'initier le traitement avec tofacitinib, il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile, aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en association avec tofacitinib. La décision d'utiliser des vaccins vivants avant le traitement avec tofacitinib doit tenir compte de l'immunosuppression préexistante du patient.

La vaccination prophylactique contre le zona doit être envisagée conformément aux recommandations vaccinales. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond par DMARDs biologiques. Si un vaccin vivant contre le zona est administré, il ne doit être administré qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV). Si l'antécédent de varicelle est considéré comme douteux ou peu fiable, il est recommandé d'effectuer des analyses sanguines à la recherche d'anticorps contre le VZV.

La vaccination avec des vaccins vivants doit avoir lieu au moins 2 semaines, et de préférence 4 semaines, avant l'initiation du traitement avec tofacitinib ou en accord avec les recommandations vaccinales en vigueur concernant les immunomodulateurs. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités avec tofacitinib.

Teneur en excipients

Propylène glycol

Ce médicament contient 2,39 mg de propylène glycol par mL.

Voici des exemples d'exposition au propylène glycol basés sur des doses quotidiennes (voir rubrique 4.2) :

- Une dose de 3,2 mg deux fois par jour de XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable administrée à un enfant pesant de 10 kg à < 20 kg entraînerait une exposition au propylène glycol de 1,53 mg/kg/jour.
- Une dose de 4 mg deux fois par jour de XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable administrée à un enfant pesant de 20 kg à < 40 kg entraînerait une exposition au propylène glycol de 0,96 mg/kg/jour.
- Une dose de 5 mg deux fois par jour de XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable administrée à un enfant pesant \geq 40 kg entraînerait une exposition au propylène glycol de 0,60 mg/kg/jour.

Benzoate de sodium

Ce médicament contient 0,9 mg de benzoate de sodium par mL.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

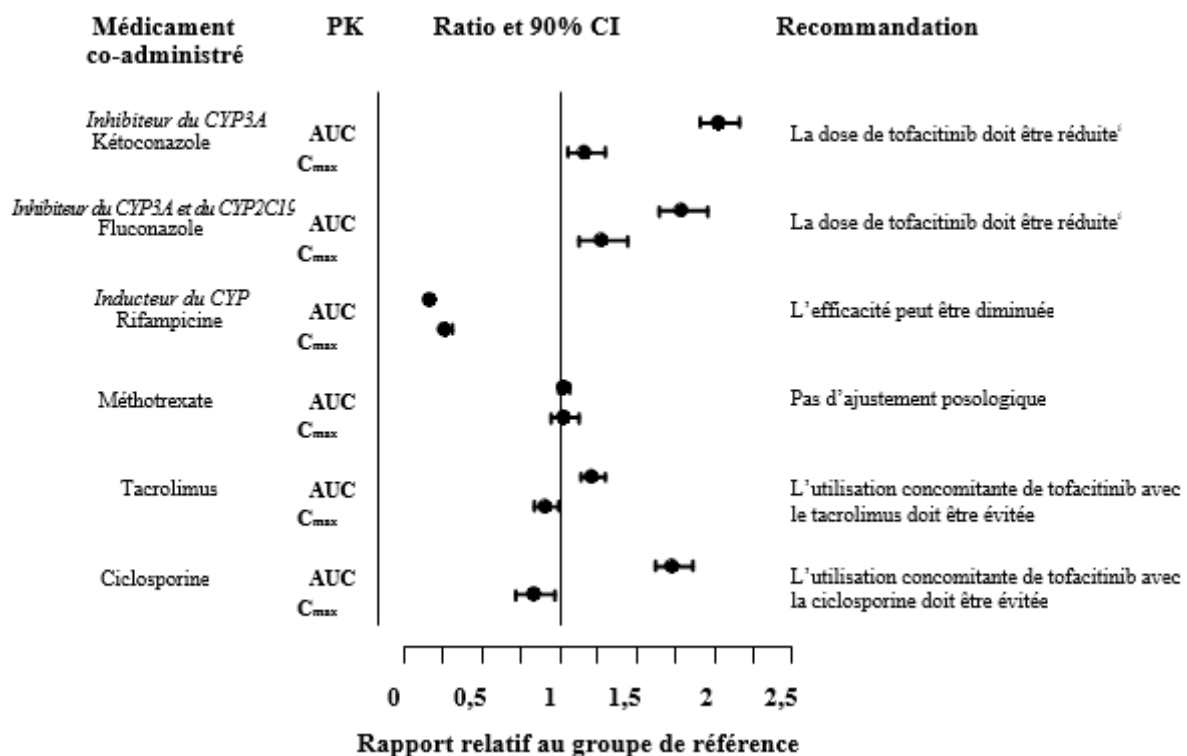
Potentiel d'effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (PK) de tofacitinib

Tofacitinib étant métabolisé par le CYP3A4, une interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 est possible. L'exposition au tofacitinib est augmentée lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., kétoconazole) ou lorsque l'administration d'un ou plusieurs médicaments de façon concomitante entraîne une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex. fluconazole) (voir rubrique 4.2).

L'exposition au tofacitinib est diminuée lorsqu'il est co-administré avec des inducteurs puissants du CYP (par ex., rifampicine). Il est peu probable que les inhibiteurs du CYP2C19 seul ou la P-glycoprotéine altèrent de manière significative la PK de tofacitinib.

La co-administration avec le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4), le fluconazole (inhibiteur modéré du CYP3A4 et puissant du CYP2C19), le tacrolimus (inhibiteur léger du CYP3A4) et la ciclosporine (inhibiteur modéré du CYP3A4) a induit une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) de tofacitinib, tandis que la rifampicine (inducteur puissant du CYP) a induit une diminution de l'AUC du tofacitinib. La co-administration de tofacitinib avec de puissants inducteurs du CYP (par ex., rifampicine) peut entraîner une perte ou une diminution de la réponse clinique (voir Figure 1). La co-administration de puissants inducteurs du CYP3A4 avec tofacitinib n'est pas recommandée. La co-administration avec du kétoconazole et du fluconazole a induit une augmentation de la C_{max} de tofacitinib tandis que le tacrolimus, la ciclosporine et la rifampicine ont induit une diminution de la C_{max} de tofacitinib. Chez les patients atteints de PR, l'administration concomitante de MTX 15–25 mg une fois par semaine n'a pas eu d'effet sur la PK de tofacitinib (voir Figure 1).

Figure 1. Effet d'autres médicaments sur la PK de tofacitinib



Remarque : le groupe de référence est tofacitinib en monothérapie.

^a La dose de tofacitinib doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour ou la solution buvable équivalente en fonction du poids chez les patients recevant 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Potentiel d'effet de tofacitinib sur la PK d'autres médicaments

Chez les volontaires sains de sexe féminin, la co-administration de tofacitinib n'a pas eu d'effet sur la PK des contraceptifs oraux, du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol.

Chez les patients atteints de PR, la co-administration de tofacitinib avec le MTX 15 – 25 mg une fois par semaine a induit une diminution de l'AUC et de la C_{max} du MTX de 10 % et 13 %, respectivement. L'ampleur de la diminution de l'exposition au MTX ne justifie pas une modification de la dose de MTX.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation du tofacitinib chez la femme enceinte. Il a été démontré que le tofacitinib était tératogène chez le rat et le lapin et qu'il affectait la parturition et le développement péri/post-natal (voir rubrique 5.3).

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

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec tofacitinib et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

Allaitement

Il n'est pas connu si tofacitinib est excrété dans le lait maternel humain. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Le tofacitinib était excrété dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, l'utilisation de tofacitinib pendant l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. Le tofacitinib a altéré la fertilité de rats femelles mais pas de rats mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tofacitinib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Polyarthrite rhumatoïde

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves (voir rubrique 4.4). Dans l'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie (1,7 %), zona (0,6 %), infections des voies urinaires (0,4 %), cellulite (0,4 %), diverticulite (0,3 %) et appendicite (0,2 %). Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosse, candidose œsophagienne, zona multimétamérique, infection à cytomégalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioïdomycose).

Au cours des études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo ou MTX, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées (3,9 %), infections des voies respiratoires supérieures (3,8 %), infection virale des voies aériennes supérieures (3,3 %), diarrhée (2,9 %), nausées (2,7 %) et hypertension (2,2 %).

Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un événement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement au cours des 3 premiers mois dans les études cliniques contrôlées, étaient le zona (0,19 %) et la pneumonie (0,15 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients adultes atteints de PR, de RP et de RCH et sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 7 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Pneumonie Grippe Zona Infection des voies urinaires Sinusite Bronchite Rhinopharyngite Pharyngite	Tuberculose Diverticulite Pyélonéphrite Cellulite Herpès simplex Gastro-entérite virale Infection virale	Septicémie Sepsis urinaire TB disséminée Bactériémie Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie à pneumocoque Pneumonie bactérienne Infection à cytomégalovirus Arthrite bactérienne	Tuberculose du système nerveux central Méningite à cryptocoque Fasciite nécrosante Encéphalite Bactériémie à staphylocoque Infection à complexe <i>Mycobacterium avium</i> Infection mycobactérienne atypique	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Cancer du poumon Cancers cutanés non mélanomateux	Lymphome		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie Anémie	Leucopénie Neutropénie			
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité* Angioœdème* Urticaire*

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Dyslipidémie Hyperlipidémie Déshydratation			
Affections psychiatriques		Insomnie			
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies			
Affections cardiaques		Infarctus du myocarde			
Affections vasculaires	Hypertension	Maladie thromboembolique veineuse**			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Congestion des sinus			
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales Vomissements Diarrhée Nausées Gastrite Dyspepsie				
Affections hépatobiliaires		Stéatose hépatique Enzymes hépatiques augmentées Transaminases augmentées Gamma-glutamyl transférase augmentée	Exploration fonctionnelle hépatique anormale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Érythème Prurit			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Tuméfaction articulaire Tendinite	Douleur musculo-squelettique		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Fièvre Fatigue			
Investigations	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Créatinine sanguine augmentée Cholestérol sanguin augmenté Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées Prise de poids			

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		Entorse d'un ligament Claquage de muscle			

* Données issues des notifications spontanées

** La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (EP), la thrombose veineuse profonde (TVP) et la thrombose veineuse rétinienne.

Description de certains effets indésirables

Maladie thromboembolique veineuse

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité (N = 4 362) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV) supplémentaire, une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubrique 5.1). La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné des décès. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,17 (0,08 – 0,33), de 0,50 (0,32 – 0,74) et de 0,06 (0,01 – 0,17) patient avec des événements pour 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement 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 le tofacitinib 10 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1). Chez les patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée, la majorité (97 %) présentait des facteurs de risque de MTEV.

Infections

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes recevant tofacitinib en monothérapie 5 mg deux fois par jour (616 patients au total) et 10 mg deux fois par jour (642 patients au total) étaient de 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients), respectivement, contre 18,9 % (23 patients) dans le groupe placebo (122 patients au total). Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3 menées chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD (973 patients au total) et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD (969 patients au total) étaient de 21,3 % (207 patients) et 21,8 % (211 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (559 patients au total).

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

Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinib dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée (au total 4 867 patients) était de 46,1 patients avec des événements pour 100 patient-années (43,8 et 47,2 patients avec des événements pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients en monothérapie (1 750 patients au total), les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients recevant un traitement de fond concomitant par

DMARD (3 117 patients au total), les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Infections graves

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours des études cliniques contrôlées de 6 mois et de 24 mois, le taux d'infections graves dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour en monothérapie était de 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années. Dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour en monothérapie, le taux était de 1,6 patient avec des événements pour 100 patient-années, le taux était de 0 événement pour 100 patient-années pour le groupe placebo, et le taux était de 1,9 patient avec des événements pour 100 patient-années pour le groupe MTX.

Au cours des études de 6 mois, 12 mois et 24 mois, les taux d'infections graves dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour plus DMARD et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD étaient de 3,6 et 3,4 patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement, contre 1,7 patient avec des événements pour 100 patient-années dans le groupe placebo plus DMARD.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les taux globaux d'infections graves étaient de 2,4 et 3,0 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Les infections graves les plus fréquentes comprenaient la pneumonie, le zona, l'infection des voies urinaires, la cellulite, la gastro-entérite et la diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une vaste étude de sécurité randomisée post-autorisation (N = 4 362) menée chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation dose-dépendante des infections graves a été observée avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF (voir rubrique 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 ; 3,37), de 3,64 (3,11 ; 4,23) et de 2,44 (2,02 ; 2,92) patients avec des événements pour 100 patient-années, respectivement. Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (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 le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement.

Réactivation virale

Les patients traités avec tofacitinib japonais ou coréens, les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques, les patients présentant une NAL inférieure à 1000 cellules/mm³, ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation des cas de zona a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) du zona pour les traitements par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 3,75 (3,22 ; 4,34), 3,94 (3,38 ; 4,57) et 1,18 (0,90 ; 1,52) patients avec événements pour 100 patient-années.

Analyses biologiques

Lymphocytes

Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 1,9% des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4% des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour.

Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves (voir rubrique 4.4).

Neutrophiles

Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAN en dessous de 1 000 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,08 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Aucune baisse confirmée de la NAN en dessous de 500 cellules/mm³ n'a été observée parmi les groupes de traitement. Aucune relation claire n'a été établie entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves.

Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, le profil et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restés cohérents avec ceux observés dans les études cliniques contrôlées (voir rubrique 4.4).

Tests des enzymes hépatiques

Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées de façon peu fréquente chez les patients atteints de PR. Chez ces patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du DMARD concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinib ou la diminution de la dose de tofacitinib, a entraîné une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques.

Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 3 mois), (Étude I, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois), (Étude VI, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 7,1 %, 3,0 % et 3,0 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 3,3 %, 1,6 % et 1,5 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours de la période contrôlée des études de phase 3 sur la PR chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARDs (0 – 3 mois), (Étude II–V, voir rubrique 5.1), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de ces études, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, en monothérapie, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg

deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez <1.0% des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez <1.0% des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, des élévations de l'ALAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF. Des élévations de l'ASAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 3,21 %, 4,57 % et 2,38 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF.

Lipides

Des élévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) ont d'abord été observées 1 mois après l'initiation du traitement avec tofacitinib au cours des études cliniques contrôlées en double aveugle portant sur la PR. Ces élévations ont été observées à un mois et sont restées stables par la suite.

Les variations des paramètres lipidiques observées entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 – 24 mois) au cours des études cliniques contrôlées portant sur la PR, sont présentées ci-dessous :

- Le LDL-cholestérol 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 à 12 mois, et a augmenté de 16 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois.
- Le HDL-cholestérol 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 à 12 mois, et a augmenté de 19 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois.

À l'arrêt du traitement avec tofacitinib, les taux de lipides sont revenus aux valeurs initiales.

Les rapports LDL-cholestérol / HDL-cholestérol et les rapports apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 moyens étaient globalement stables chez les patients traités avec tofacitinib.

Dans une étude clinique contrôlée sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de l'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statines.

Dans les populations d'étude de tolérance à long terme sur la PR, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés.

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les modifications des paramètres lipidiques entre le début de l'étude et 24 mois après sont résumées ci-dessous :

- Le LDL-cholestérol moyen a augmenté de 13,80 %, 17,04 % et 5,50 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par un inhibiteur du TNF, respectivement, au mois 12. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 12,71 %, 18,14 % et 3,64 %,

- Le HDL-cholestérol moyen a augmenté de 11,71 %, 13,63 % et 2,82 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par inhibiteur du TNF, respectivement, au mois 12. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 11,58 %, 13,54 % et 1,42 %.

Infarctus du myocarde

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des infarctus du myocarde non fatals pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,37 (0,22 – 0,57), de 0,33 (0,19 – 0,53) et de 0,16 (0,07 – 0,31) événements pour 100 patients-années. Quelques infarctus du myocarde fatals ont été rapportés avec des taux similaires chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux inhibiteurs du TNF (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Tumeurs malignes (sauf CCNM)

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'une vaste (N = 4 362) étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, les taux d'incidence (IC à 95 %) des cancers du poumon pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,23 (0,12 – 0,40), de 0,32 (0,18 – 0,51) et de 0,13 (0,05 – 0,26) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1). L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.

Les taux d'incidence (IC à 95 %) des lymphomes pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,07 (0,02 – 0,18), de 0,11 (0,04 – 0,24) et de 0,02 (0,00 – 0,10) événements pour 100 patients-années (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et RP juvénile

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 de fréquence avec ceux observés chez les patients adultes atteints de PR, à l'exception de certaines infections (grippe, pharyngite, sinusite, infection virale) et de troubles gastro-intestinaux ou généraux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre, céphalées, toux), qui ont été plus fréquents dans la population pédiatrique atteinte d'AJI. Le MTX était le csDMARD le plus fréquemment utilisé en association (au Jour 1, 156 des 157 patients sous csDMARD ont pris du MTX). Il n'existe pas de données suffisantes concernant le profil de sécurité du tofacitinib utilisé en association avec d'autres csDMARD.

Infections

Dans la phase en double aveugle de l'étude pivot de phase 3 (étude JIA-I), l'infection était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (44,3 %). Les infections étaient généralement d'intensité légère à modérée.

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

Dans la population intégrée de sécurité, 3 patients ont présenté des événements non graves de zona pendant la fenêtre de déclaration, ce qui représente un taux d'incidence de 0,82 patient avec des événements pour 100 patient-années. Un (1) patient supplémentaire a présenté un événement de zona grave en dehors de la fenêtre de déclaration.

Événements hépatiques

Les patients de l'étude pivot dans l'AJI devaient présenter des taux d'ASAT et d'ALAT inférieurs à 1,5 fois la limite supérieure de la normale pour être éligibles au recrutement. Dans la population intégrée de sécurité, 2 patients ont présenté des élévations de l'ALAT ≥ 3 fois la LSN lors de 2 visites consécutives. Aucun de ces événements n'a répondu aux critères de la loi de Hy. Les deux patients ont été sous traitement de fond par MTX et chaque événement s'est résolu après l'arrêt du MTX et l'arrêt définitif de tofacitinib.

Tests de laboratoire

Les modifications des tests de laboratoire chez les patients atteints d'AJI dans le cadre du programme de développement clinique ont été conformes à celles observées chez les patients adultes atteints de PR. Les patients de l'étude pivot sur l'AJI devaient avoir une numération plaquettaire $\geq 100\ 000$ cellules/mm³ pour être éligibles au recrutement ; par conséquent, aucune information n'est disponible pour les patients atteints d'AJI présentant une numération plaquettaire $< 100\ 000$ cellules/mm³ avant de commencer le traitement par tofacitinib.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de tofacitinib. Le traitement doit être symptomatique et de support.

Les données pharmacocinétiques indiquent que jusqu'à une dose unique de 100 mg administrée à des volontaires sains, plus de 95 % de la dose administrée serait éliminée dans les 24 heures.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classes pharmacothérapeutiques : Immunosuppresseurs, Immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA29

Mécanisme d'action

Tofacitinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). Dans les essais enzymatiques, tofacitinib inhibe les JAK1, JAK2 et JAK3 ainsi que, dans une moindre mesure, la TyK2. En revanche, tofacitinib présente un degré élevé de sélectivité contre les autres kinases du génome humain. Dans les cellules humaines, tofacitinib inhibe préférentiellement la signalisation par les récepteurs hétérodimériques des cytokines associés à JAK3 et/ou à JAK1 et montre une sélectivité fonctionnelle pour les récepteurs des cytokines qui signalent via les paires de JAK2. L'inhibition des JAK1 et JAK3 par tofacitinib atténue la signalisation des interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) et des interférons de type I et de type II, ce qui entraînera une modulation des réponses immunitaire et inflammatoire.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patients atteints de PR, le traitement avec tofacitinib s'étendant jusqu'à 6 mois a été associé à des réductions dose-dépendantes de cellules tueuses naturelles (NK : *Natural Killer*) CD16/56+ dans la circulation, avec une réduction maximale estimée apparaissant approximativement 8 à 10 semaines après initiation du traitement. Ces fluctuations disparaissent généralement dans les 2 à 6 semaines suivant l'arrêt du traitement. Le traitement avec tofacitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des numérations des lymphocytes B. Les fluctuations des numérations des lymphocytes T et des sous-populations de lymphocytes T circulants (CD3+, CD4+ et CD8+) étaient faibles et variables.

Après un traitement à long terme (traitement avec tofacitinib d'une durée médiane d'environ 5 ans), les numérations des CD4+ et CD8+ ont présenté des réductions médianes de 28 % et 27 % respectivement, par rapport à l'inclusion. Contrairement à la diminution observée après l'administration à court terme, le taux de cellules tueuses naturelles CD16/56+ a présenté une augmentation médiane de 73 % par rapport à l'inclusion. Après le traitement à long terme avec tofacitinib, la numération des lymphocytes B CD19+ n'a présenté aucune augmentation ultérieure. Toutes ces sous-populations de lymphocytes sont revenues aux valeurs initiales suite à l'arrêt temporaire du traitement. Aucune relation entre les infections graves ou opportunistes ou le zona et les numérations des sous-populations de lymphocytes n'a été identifiée (voir rubrique 4.2 pour la surveillance de la numération absolue des lymphocytes).

Chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib sur une période de 6 mois, les variations des taux sériques totaux d'IgG, IgM et IgA étaient faibles, non doses-dépendantes et semblables à celles observées sous placebo, témoignant d'une absence de suppression de la réponse humorale systémique.

Après le traitement avec tofacitinib chez des patients atteints de PR, des baisses rapides des taux de CRP (protéine C réactive) ont été observées et maintenues tout au long du traitement. Les fluctuations de la CRP observées avec le traitement avec tofacitinib ne disparaissent pas totalement dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement, témoignant d'une activité pharmacodynamique prolongée par rapport à la demi-vie.

Études sur les vaccins

Au cours d'une étude clinique contrôlée menée chez des patients atteints de PR prenant tofacitinib 10 mg deux fois par jour ou placebo, le nombre de patients répondeurs au vaccin antigrippal était similaire dans les deux groupes : tofacitinib (57 %) et placebo (62 %). En ce qui concerne le vaccin antipneumococcique polysaccharidique, le nombre de répondeurs était le suivant : 32 % chez les patients traités avec tofacitinib et MTX ; 62 % chez ceux traités avec tofacitinib en monothérapie ; 62 % chez ceux traités par MTX en monothérapie ; et 77 % chez ceux recevant le placebo. La signification clinique de ces observations n'est pas connue. Néanmoins, des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude sur le vaccin antigrippal et le vaccin antipneumococcique polysaccharidique chez des patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour à long terme.

Une étude contrôlée a été menée chez des patients atteints de PR recevant un traitement de fond concomitant par MTX et immunisés avec un vaccin vivant atténué contre le virus de l'herpès 2 à 3 semaines avant l'initiation d'un traitement de 12 semaines avec tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou un placebo. Des preuves de réponses humorale et à médiation cellulaire au VZV ont été observées à la fois chez les patients traités avec tofacitinib et ceux recevant le placebo à 6 semaines. Les réponses ont été semblables à celles observées chez les volontaires sains âgés de 50 ans et plus. Un patient n'ayant aucun antécédent de varicelle et aucun anticorps anti-varicelle à l'inclusion a présenté une dissémination de la souche vaccinale de la varicelle 16 jours après la vaccination. Le traitement avec tofacitinib a été arrêté et le patient s'est rétabli suite à l'administration d'un médicament antiviral aux doses habituelles. Ce patient a ensuite présenté une réponse humorale et cellulaire robuste, quoique retardée, au vaccin (voir rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

Réponse clinique

Le programme de phase 3 de tofacitinib pour l'AJI comprenait un essai de phase 3 terminé (étude JIA-I [A3921104]) et un essai d'extension à long terme (ELT) en cours (A3921145). Les sous-groupes AJI suivants ont été inclus dans ces études : les patients atteints de polyarthrite à RF+ ou RF-, d'oligoarthrite étendue, d'AJI systémique présentant une arthrite active et aucun symptôme systémique actuel (désignés par l'ensemble de données d'AJI polyarticulaire) et deux sous-groupes distincts de patients atteints de RP juvénile et d'arthrite avec enthésite (ERA). Cependant, la population d'efficacité AJI polyarticulaire ne comprend que les sous-groupes de patients atteints de polyarthrite à RF+ ou RF- ou d'oligoarthrite étendue ; des résultats non concluants ont été observés dans le sous-groupe des patients atteints d'AJI systémique présentant une arthrite active et aucun symptôme systémique actuel. Les patients atteints de RP juvénile sont inclus dans un sous-groupe d'efficacité distinct. Les patients atteints d'ERA ne sont pas inclus dans l'analyse d'efficacité.

Tous les patients éligibles dans l'étude JIA-I ont reçu, en ouvert, des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou une solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour pendant 18 semaines (phase préalable) ; les patients qui ont obtenu au moins une réponse ACR30 pour l'AJI à la fin de la phase en ouvert ont été randomisés (1/1) pour recevoir soit des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib actif ou une solution buvable de tofacitinib, soit un placebo dans la phase en double aveugle contrôlée contre placebo de 26 semaines. Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse ACR30 pour l'AJI à la fin de la phase préalable en ouvert ou qui ont connu un seul épisode de poussée de la maladie à un moment quelconque ont été exclus de l'étude. Au total, 225 patients ont été recrutés dans la phase préalable en ouvert. Parmi eux, 173 (76,9 %) patients ont été éligibles pour être randomisés dans la phase en double aveugle pour recevoir soit des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib actif ou une solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour (n = 88), soit un placebo (n = 85). 58 (65,9 %) patients du groupe tofacitinib et 58 (68,2 %) patients du groupe placebo prenaient du MTX pendant la phase en double aveugle, ce qui était autorisé mais non requis par le protocole.

133 patients atteints d'AJI polyarticulaire [polyarthrite à RF+ ou RF- et oligoarthrite étendue] et 15 patients atteints de RP juvénile ont été randomisés dans la phase en double aveugle de l'étude et inclus dans les analyses d'efficacité présentées ci-dessous.

Signes et symptômes

Une proportion significativement plus faible de patients atteints d'AJI polyarticulaire dans l'étude JIA-I et traités par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou par la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour ont présenté une poussée à la semaine 44 par rapport aux patients recevant le placebo. Une proportion significativement plus élevée de patients atteints d'AJI polyarticulaire et traités par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib ou la solution buvable de tofacitinib a obtenu des réponses ACR30, 50 et 70 pour l'AJI par rapport aux patients sous placebo à la semaine 44 (tableau 8).

La survenue de poussées de la maladie et les résultats ACR30/50/70 dans l'AJI ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans les sous-types d'AJI polyarthrite à RF+, polyarthrite à RF-, oligoarthrite étendue et RP juvénile et ont été cohérents avec ceux de la population globale de l'étude.

La survenue de poussées de la maladie et les résultats ACR30/50/70 dans l'AJI ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour avec l'utilisation concomitante de MTX au Jour 1 [n = 101 (76 %)] et ceux sous tofacitinib en monothérapie [n = 32 (24 %)]. En outre, la survenue d'une poussée de la maladie et les résultats ACR30/50/70 de l'AJI ont également été favorables au tofacitinib 5 mg deux

fois par jour par rapport au placebo pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire ayant déjà reçu un bDMARD [n = 39 (29 %)] et ceux naïfs de bDMARD [n = 94 (71 %)].

Dans l'étude JIA-I, à la semaine 2 de la phase préalable en ouvert, la réponse ACR30 chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire a été de 45,03 %.

Tableau 8 : Critères d'évaluation de l'efficacité principal et secondaires chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire à la semaine 44* dans l'étude JIA-I (toutes les valeurs de $p < 0,05$)

Critère d'évaluation principal (erreur de type I contrôlée)	Groupe de traitement	Taux d'occurrence	Différence (%) par rapport au placebo (IC à 95 %)
Survenue d'une poussée de la maladie	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	28 %	-24,7 (-40,8 ; -8,5)
	Placebo (N = 66)	53 %	
Critères d'évaluation secondaires (erreur de type I contrôlée)	Groupe de traitement	Taux de réponse	Différence (%) par rapport au placebo (IC à 95 %)
ACR30 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	72 %	24,7 (8,50 ; 40,8)
	Placebo (N = 66)	47 %	
ACR50 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	67 %	20,2 (3,72 ; 36,7)
	Placebo (N = 66)	47 %	
ACR70 pour l'AJI	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N = 67)	55 %	17,4 (0,65 ; 34,0)
	Placebo (N = 66)	38 %	
Critères d'évaluation secondaires (erreur de type I contrôlée)	Groupe de traitement	Moyenne des MC (ETM)	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Changement de l'indice d'invalidité CHAQ par rapport au début de l'essai en double aveugle	Tofacitinib 5mg 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 = *American College of Rheumatology* ; CHAQ = *childhood health assessment questionnaire* (questionnaire d'évaluation de la santé des enfants) ; IC = intervalle de confiance ; AJI = arthrite juvénile idiopathique ; MC = moindres carrés ; n = nombre de patients ayant des observations à la visite ; N = nombre total de patients ; ETM = erreur-type de la moyenne.

* La phase en double aveugle de 26 semaines s'étend de la semaine 18 à la semaine 44, le jour de la randomisation et après. Les critères d'évaluation contrôlés par erreur de type I sont testés dans cet ordre : poussée de la maladie, ACR50 pour l'AJI, ACR30 pour l'AJI, ACR70 pour l'AJI, indice d'invalidité CHAQ.

Dans la phase en double aveugle, chacun des composants de la réponse ACR pour l'AJI a révélé une plus grande amélioration par rapport à l'inclusion en ouvert (Jour 1) à la semaine 24 et à la semaine 44 pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire traités avec la solution buvable de tofacitinib dosée à 5 mg deux fois

par jour ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour par rapport à ceux recevant le placebo dans l'étude JIA-I.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Les changements de la fonction physique dans l'étude JIA-I ont été mesurés par l'indice d'invalidité CHAQ. Le changement moyen par rapport à l'inclusion en double aveugle de l'indice d'invalidité CHAQ chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire a été significativement plus faible dans le groupe traité par les comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour ou par la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour par rapport au placebo à la semaine 44 (tableau 8). Les résultats de changement moyen par rapport à l'inclusion en double aveugle de l'indice d'invalidité CHAQ ont été favorables au tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans les sous-types d'AJI polyarthrite à RF+, polyarthrite à RF-, oligoarthritis étendue et RP juvénile et ont été cohérents avec ceux de la population globale de l'étude.

Données de sécurité contrôlées à long terme dans la PR

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) était une vaste étude (N = 4362), post-autorisation randomisée contre comparateur actif, évaluant la sécurité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (facteurs de risque CV définis comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires). Pour la majorité (plus de 90 %) des patients sous tofacitinib qui étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs, la durée de tabagisme était supérieure à 10 ans, avec une médiane de 35,0 et 39,0 années de tabagisme, respectivement. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les patients ont été randomisés en ouvert pour recevoir selon un rapport 1/1/1 soit le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, soit le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, soit un inhibiteur du TNF (l'inhibiteur du TNF était l'éta nercept 50 mg une fois par semaine ou l'adalimumab 40 mg une semaine sur deux). Les critères d'évaluation principaux étaient : tumeurs malignes avérées (sauf CCNM) et événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) avérés ; l'incidence cumulée et l'évaluation statistique des critères d'évaluation ont été soumises à l'insu. Il s'agissait d'une étude dont la puissance était événement-dépendante qui nécessitait également le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans. Le traitement à l'étude tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients sont passés à 5 mg deux fois par jour en raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-dépendant. Pour les patients du bras de traitement par tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour, les données collectées avant et après le changement posologique ont été analysées dans leur groupe de traitement randomisé initial.

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec l'inhibiteur du TNF, étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le HR était supérieure au critère de non-infériorité prédéfini de 1,8 pour les MACE avérés et les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM).

Les résultats concernant les MACE avérés, les tumeurs malignes avérées (sauf CCNM), et certains autres événements sont présentés ci-dessous.

MACE (dont infarctus du myocarde) et maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Une augmentation des infarctus du myocarde non fatals a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF. Une augmentation dose-dépendante des

événements de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 9 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les MACE, les infarctus du myocarde et les maladies thromboemboliques veineuses

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^a	Tous les tofacitinib^b	Inhibiteur du TNF (TNFi)
MACE^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,91 (0,67 ; 1,21)	1,05 (0,78 ; 1,38)	0,98 (0,79 ; 1,19)	0,73 (0,52 ; 1,01)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,24 (0,81 ; 1,91)	1,43 (0,94 ; 2,18)	1,33 (0,91 ; 1,94)	
IM fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,00 (0,00 ; 0,07)	0,06 (0,01 ; 0,18)	0,03 (0,01 ; 0,09)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	0,00 (0,00 ; Inf)	1,03 (0,21 ; 5,11)	0,50 (0,10 ; 2,49)	
IM non fatal^c				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,37 (0,22 ; 0,57)	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,35 (0,24 ; 0,48)	0,16 (0,07 ; 0,31)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,32 (1,02 ; 5,30)	2,08 (0,89 ; 4,86)	2,20 (1,02 ; 4,75)	
MTEV^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,33 (0,19 ; 0,53)	0,70 (0,49 ; 0,99)	0,51 (0,38 ; 0,67)	0,20 (0,10 ; 0,37)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,66 (0,76 ; 3,63)	3,52 (1,74 ; 7,12)	2,56 (1,30 ; 5,05)	
EP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,17 (0,08 ; 0,33)	0,50 (0,32 ; 0,74)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	2,93 (0,79 ; 10,83)	8,26 (2,49 ; 27,43)	5,53 (1,70 ; 18,02)	
TVP^d				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,21 (0,11 ; 0,38)	0,31 (0,17 ; 0,51)	0,26 (0,17 ; 0,38)	0,14 (0,06 ; 0,29)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,54 (0,60 ; 3,97)	2,21 (0,90 ; 5,43)	1,87 (0,81 ; 4,30)	

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

^b Association de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

^c Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant son arrêt.

^d Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

Abréviations : MACE = événements cardiovasculaires indésirables majeurs, IM = infarctus du myocarde, MTEV = maladie thromboembolique veineuse, EP = embolie pulmonaire, TVP = thrombose veineuse profonde, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, Inf = infini

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement d'un IM (mortel ou non mortel) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge \geq 65 ans, homme, tabagisme actif ou ancien, antécédents de diabète et antécédents de coronaropathie (dont infarctus du myocarde, coronaropathie, angor stable ou procédures coronariennes) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tumeurs malignes

Une augmentation des tumeurs malignes (sauf CCNM) en particulier des cancers du poumon, des lymphomes et une augmentation des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM) a été observée chez les patients traités avec tofacitinib en comparaison avec un inhibiteur du TNF.

Tableau 10 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Tumeurs malignes (sauf CCNM)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	1,13 (0,87 ; 1,45)	1,13 (0,86 ; 1,45)	1,13 (0,94 ; 1,35)	0,77 (0,55 ; 1,04)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,47 (1,00 ; 2,18)	1,48 (1,00 ; 2,19)	1,48 (1,04 ; 2,09)	
Cancer du poumon				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,23 (0,12 ; 0,40)	0,32 (0,18 ; 0,51)	0,28 (0,19 ; 0,39)	0,13 (0,05 ; 0,26)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,84 (0,74 ; 4,62)	2,50 (1,04 ; 6,02)	2,17 (0,95 ; 4,93)	
Lymphome				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,07 (0,02 ; 0,18)	0,11 (0,04 ; 0,24)	0,09 (0,04 ; 0,17)	0,02 (0,00 ; 0,10)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	3,99 (0,45 ; 35,70)	6,24 (0,75 ; 51,86)	5,09 (0,65 ; 39,78)	
CCNM				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,61 (0,41 ; 0,86)	0,69 (0,47 ; 0,96)	0,64 (0,50 ; 0,82)	0,32 (0,18 ; 0,52)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,90 (1,04 ; 3,47)	2,16 (1,19 ; 3,92)	2,02 (1,17 ; 3,50)	

^a Pour les tumeurs malignes sauf CCNM, cancer du poumon et lymphome, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Pour le CCNM, sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

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

^c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : CCNM = cancer cutané non mélanomateux, TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années

Les facteurs prédictifs suivants pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge \geq 65 ans et tabagisme actif ou ancien (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mortalité

Une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. La mortalité a été principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.

Tableau 11 : Taux d'incidence et hazard ratio pour la mortalité^a

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
Mortalité (toutes causes confondues)				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,50 (0,33 ; 0,74)	0,80 (0,57 ; 1,09)	0,65 (0,50 ; 0,82)	0,34 (0,20 ; 0,54)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,49 (0,81 ; 2,74)	2,37 (1,34 ; 4,18)	1,91 (1,12 ; 3,27)	
Infections mortelles				

	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour^b	Tous les tofacitinib^c	Inhibiteur du TNF (TNFi)
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,08 (0,02 ; 0,20)	0,18 (0,08 ; 0,35)	0,13 (0,07 ; 0,22)	0,06 (0,01 ; 0,17)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,30 (0,29 ; 5,79)	3,10 (0,84 ; 11,45)	2,17 (0,62 ; 7,62)	
Événements CV mortels				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,25 (0,13 ; 0,43)	0,41 (0,25 ; 0,63)	0,33 (0,23 ; 0,46)	0,20 (0,10 ; 0,36)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	1,26 (0,55 ; 2,88)	2,05 (0,96 ; 4,39)	1,65 (0,81 ; 3,34)	
Tumeurs malignes mortelles				
TI (IC à 95 %) pour 100 PA	0,10 (0,03 ; 0,23)	0,00 (0,00 ; 0,08)	0,05 (0,02 ; 0,12)	0,02 (0,00 ; 0,11)
HR (IC à 95 %) vs TNFi	4,88 (0,57 ; 41,74)	0 (0,00 ; Inf)	2,53 (0,30 ; 21,64)	

^a Sur la base des événements survenus au cours du traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt.

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

^c Association tofacitinib 5 mg deux fois par jour et tofacitinib 10 mg deux fois par jour.

Abréviations : TNF = facteur de nécrose tumorale, TI = taux d'incidence, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance, PA = patients-années, CV = cardiovasculaire, Inf = infini

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil PK de tofacitinib est caractérisé par une absorption rapide (les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 0,5 à 1 heure), une élimination rapide (demi-vie d'environ 3 heures) et des augmentations proportionnelles à la dose de l'exposition systémique. Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues en 24 – 48 heures, avec une accumulation négligeable après deux administrations par jour.

Absorption et distribution

Tofacitinib est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale de 74 %. L'administration concomitante de tofacitinib avec un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucune fluctuation de l'AUC alors que la C_{max} a été réduite de 32 %. Dans les études cliniques, tofacitinib était administré indépendamment des repas.

Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution est de 87 L. La liaison de tofacitinib aux protéines sériques est d'environ 40 %. Tofacitinib se lie de manière prédominante avec l'albumine et ne semble pas se lier à l' α -1 glycoprotéine acide. Tofacitinib est distribué à parts égales entre les globules rouges et le plasma.

Biotransformation et élimination

Les mécanismes de clairance de tofacitinib sont à environ 70 % de métabolisme hépatique et 30 % d'excrétion rénale de la molécule mère. Le métabolisme de tofacitinib est principalement médié par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP2C19. Dans une étude radiomarquée chez l'être humain, plus de 65 % de la radioactivité totale dans la circulation concernaient la substance active sous forme inchangée, les 35 % restants étant attribués à 8 métabolites, chacun représentant moins de 8 % de la radioactivité totale. Tous les métabolites ont été observés chez les espèces animales et devraient avoir une activité 10 fois inférieure à celle de tofacitinib pour l'inhibition des JAK1/3. Aucune preuve de stéréoconversion n'a été détectée dans les échantillons humains. L'activité pharmacologique de tofacitinib est attribuée à la molécule mère. *In vitro*, tofacitinib est un substrat du MDR1, mais n'est pas un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), des OATP1B1/1B3, ou des OCT1/2.

Insuffisance rénale

Les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 – 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine : 30 – 49 mL/min) et sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ont présenté une AUC supérieure de 37 %, 43 % et 123 %, respectivement, par rapport aux sujets présentant

une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), la contribution de la dialyse à la clairance totale de tofacitinib était relativement faible. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg, l'AUC moyenne chez les sujets présentant une IRT en fonction des concentrations mesurées un jour sans dialyse était supérieure d'environ 40 % (intervalle de confiance à 90 % : 1,5 – 95 %) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Dans les études cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les patients dont la clairance de la créatinine à l'inclusion (estimée par la formule de Cockcroft-Gault) était inférieure à 40 mL/min (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B de Child-Pugh) présentaient une AUC 3 % et 65 % plus élevée, respectivement, en comparaison aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Au cours des études cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 4.4), ou chez les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B ou C positif.

Interactions

Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) et n'est pas un inhibiteur des UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). Le tofacitinib n'est pas un inhibiteur des MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ou de la MRP à des concentrations cliniques significatives.

Pharmacocinétique chez les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique

L'analyse PK de population basée sur les résultats des comprimés pelliculés de 5 mg de tofacitinib deux fois par jour et de la solution buvable de tofacitinib équivalente en fonction du poids deux fois par jour a indiqué que la clairance de tofacitinib et le volume de distribution diminuaient tous deux 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 cliniquement pertinentes dans l'exposition à tofacitinib (AUC), en fonction de l'âge, de la race, du sexe, du type de patient ou de la sévérité de la maladie à l'inclusion. La variabilité entre les sujets (% du coefficient de variation) de l'AUC a été estimée à environ 24 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques, des effets ont été observés sur les systèmes immunitaire et hématopoïétique et ont été attribués aux propriétés pharmacologiques de tofacitinib (inhibition des JAK). Des effets indésirables liés à l'immunosuppression, tels que des infections bactériennes et virales et des lymphomes, ont été observés à des doses cliniquement pertinentes. Des cas de lymphome ont été observés chez 3 des 8 singes adultes à des niveaux d'exposition correspondant à 6 ou 3 fois l'exposition clinique à tofacitinib (AUC de la fraction libre chez l'être humain à une dose de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour), et chez 0 des 14 singes juvéniles à des niveaux d'exposition correspondant à 5 ou 2,5 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. L'exposition chez les singes à la dose maximale sans effet néfaste observable (NOAEL) pour les lymphomes était quasiment 1 ou 0,5 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. D'autres observations à des doses supérieures à l'exposition chez l'être humain ont inclus des effets sur les systèmes hépatique et gastro-intestinal.

D'après les résultats issus d'une série de tests de mutations génétiques et d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*, tofacitinib ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique.

Le potentiel carcinogène de tofacitinib a été évalué dans une étude de carcinogénicité de 6 mois menée sur des souris transgéniques rasH2 et dans une étude de carcinogénicité de 2 ans menée sur des rats. Le tofacitinib n'était pas cancérigène pour les souris à des niveaux d'exposition correspondant à 38 ou 19 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des tumeurs testiculaires à cellules interstitielles (de Leydig) bénignes ont été observées chez les rats : les tumeurs à cellules de Leydig bénignes observées chez le rat ne sont pas associées à un risque de survenue de tumeurs à cellules de Leydig chez l'être humain. Des hibernomes (tumeurs malignes de tissu adipeux marron) ont été observés chez des rats

femelles à des niveaux d'exposition supérieurs ou égaux à 83 ou 41 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Des thymomes bénins ont été observés chez des rats femelles à des niveaux d'exposition correspondant à 187 ou 94 fois l'exposition clinique à 5 mg ou 10 mg deux fois par jour.

Il a été démontré que tofacitinib était tératogène chez des rats et des lapins, et qu'il induisait des effets sur la fertilité des rats femelles (baisse du taux de gestation, diminution du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus viables, et augmentation des résorptions précoces), la parturition et le développement péri/post-natal. Tofacitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, la motilité des spermatozoïdes ou la concentration spermatique. Tofacitinib était excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations environ 2 fois supérieures à celles du sérum, de 1 à 8 heures après l'administration. Dans les études menées chez des rats et des singes juvéniles, aucun effet lié au tofacitinib n'a été observé sur le développement osseux des mâles ou des femelles à des expositions similaires à celles obtenues aux doses autorisées chez l'être humain.

Aucun résultat en lien avec le tofacitinib n'a été observé dans les études sur les animaux juvéniles indiquant une plus grande sensibilité des populations pédiatriques par rapport aux adultes. Dans l'étude sur la fertilité des rats juvéniles, aucun signe de toxicité pour le développement, aucun effet sur la maturation sexuelle, et aucun signe de toxicité pour la reproduction (accouplement et fertilité) n'a été noté après la maturité sexuelle. Dans les études de 1 mois chez le rat juvénile et de 39 semaines chez le singe juvénile, des effets liés au tofacitinib sur les paramètres immunitaires et hématologiques compatibles avec l'inhibition de JAK1/3 et JAK2 ont été observés. Ces effets étaient réversibles et conformes à ceux également observés chez les animaux adultes à des expositions similaires.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arôme de raisin [contenant du propylène glycol (E1520), de la glycérine (E422) et des arômes naturels]
Acide chlorhydrique
Acide lactique (E270)
Eau purifiée
Benzoate de sodium (E211)
Sucralose (E955)
Xylitol (E967)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation après première ouverture

Doit être éliminé dans les 60 jours suivant la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans le flacon et l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 250 mL en PEHD de couleur blanche contenant 240 mL de solution buvable, avec bouchon en polypropylène sécurité enfant, revêtement en PP scellé par thermocollage à feuille d'aluminium et seringue pour administration orale de 5 mL avec graduations de 3,2 mL, 4 mL et 5 mL.

Le système de fermeture du récipient comprend également un adaptateur de flacon à presser (PIBA) en polyéthylène basse densité (PEBD).

Présentation : chaque boîte contient un flacon, un adaptateur de flacon à presser et une seringue pour administration orale.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/015

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 mars 2017

Date de renouvellement de l'autorisation : 04 mars 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement de XELJANZ dans chaque État Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect

du programme. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État Membre où XELJANZ est commercialisé, les professionnels de santé ayant l'intention de prescrire XELJANZ aient accès à un matériel éducationnel.

L'objectif principal du programme est d'accroître la sensibilisation aux risques du produit, notamment en ce qui concerne les infections graves, la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]), le risque cardiovasculaire (à l'exclusion de l'infarctus du myocarde [IM]), l'IM, le zona, la tuberculose (TB) et autres infections opportunistes, les tumeurs malignes (y compris le lymphome et le cancer du poumon), les perforations gastro-intestinales, les pneumopathies interstitielles et les anomalies biologiques.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer, dans chaque État Membre où XELJANZ est commercialisé, que tous les professionnels de santé, patients et personnel soignant susceptibles de prescrire ou d'utiliser XELJANZ aient accès au matériel éducationnel suivant:

- Matériel éducationnel pour le médecin
- Dossier d'information pour le patient

- **Le matériel éducationnel pour le médecin** doit contenir :
 - Le Résumé des Caractéristiques du Produit
 - Le guide destiné aux professionnels de santé
 - La liste de contrôle pour le prescripteur
 - La carte d'alerte patient
 - Une référence au site internet où trouver le matériel éducationnel et la carte d'alerte patient

- **Le guide destiné aux professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants :
 - Les informations pertinentes sur les problèmes de sécurité abordés par les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) (telles que la gravité, la sévérité, la fréquence, le délai d'apparition et la réversibilité de l'EI, le cas échéant)
 - Les détails de la population présentant un risque accru de problème de tolérance abordés par les MARR (c'est-à-dire contre-indications, facteurs de risque, risque accru par les interactions avec certains médicaments)
 - Les détails de la population présentant un risque accru de MTEV, un risque cardiovasculaire y compris l'IM, et les tumeurs malignes (incluant le lymphome et le cancer du poumon)
 - Les détails sur l'utilisation de XELJANZ chez les patients âgés de 65 ans et plus, y compris les informations sur les risques spécifiques à cette population (par exemple les infections graves, l'infarctus du myocarde, la tumeur maligne, la mortalité toutes causes confondues), et les détails sur la façon de minimiser les risques du tofacitinib chez les patients âgés de 65 ans et plus dans la pratique clinique, c'est-à-dire, la recommandation que le tofacitinib ne doit être utilisé chez les patients âgés de 65 ans et plus qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée
 - Les détails sur la façon de minimiser les problèmes de sécurité abordés par les MARR par un suivi et une prise en charge appropriés (c'est-à-dire, qui peut recevoir ce médicament, ce qu'il faut faire, ce qu'il ne faut pas faire et qui est le plus susceptible d'être affecté selon différents scénarios, tel que quand limiter ou arrêter la prescription/l'ingestion, comment administrer le médicament, quand augmenter/diminuer la dose selon les valeurs biologiques, les signes et les symptômes)
 - Les détails sur la façon de minimiser les risques de MTEV, le risque cardiovasculaire y compris l'IM et les tumeurs malignes (y compris le lymphome, le cancer du poumon et le cancer cutané non mélanomateux dans la pratique clinique ; c'est-à-dire,
 - MTEV : le tofacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des facteurs de risque connus de MTEV.
 - MACE et IM : chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque

cardiovasculaire, le tofacitinib ne doit être utilisé que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible

- Tumeurs malignes : chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients présentant d'autres facteurs de risque de tumeurs malignes (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité avec succès), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée
- Posologie pour le traitement d'entretien de la RCH : le tofacitinib 10 mg deux fois par jour n'est pas recommandé pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de MTEV, de MACE et de tumeur maligne, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée

- Les messages clés (ou importants) à transmettre aux patients
- Les instructions sur la façon de prendre en charge les effets indésirables éventuels
- Les informations sur les registres BSRBR, ARTIS, RABBIT, BIODABASER, les registres RCH, les registres sur l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) et le rhumatisme psoriasique juvénile et l'importance de contribuer à ceux-ci
- Le schéma de vaccination à réaliser avant le traitement dans la mesure où il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en association avec tofacitinib

- **La liste de contrôle pour le prescripteur** doit contenir les éléments clés suivants :
 - Les listes des tests à effectuer lors de l'examen initial et du suivi du patient
 - Le schéma de vaccination à réaliser avant le traitement
 - Une référence spécifique sur le fait que la patiente a été informée et a compris que tofacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement avec tofacitinib et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose
 - Les bénéfices et les risques du tofacitinib doivent être discutés avec le patient et la carte d'alerte patient doit être remise au patient et discutée avec lui
 - Les comorbidités pertinentes pour lesquelles des précautions sont recommandées lors de l'administration de XELJANZ et les conditions dans lesquelles XELJANZ ne doit pas être administré
 - Les recommandations afin de minimiser le risque d'événements cardiovasculaires y compris l'IM et de tumeurs malignes (y compris le lymphome, le cancer du poumon et le cancer cutané non mélanomateux, c'est-à-dire
 - MACE et IM : chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée
 - Tumeurs malignes : chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et les patients présentant d'autres facteurs de risque de tumeurs malignes (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité avec succès), le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée
 - Les recommandations selon lesquelles, chez les patients âgés de 65 ans et plus, le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée
 - La liste des médicaments concomitants qui ne sont pas compatibles avec le traitement avec XELJANZ
 - La nécessité de discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation de XELJANZ, en particulier en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues, les infections, la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]), le risque cardiovasculaire (à l'exclusion de l'IM), l'IM, le zona, la tuberculose (TB) et

autres infections opportunistes, les tumeurs malignes (y compris le lymphome et le cancer du poumon), les perforations gastro-intestinales, les pneumopathies interstitielles et les anomalies biologiques.

- La nécessité de surveiller les signes et symptômes et les anomalies biologiques pour l'identification précoce des risques susmentionnés

- **La carte d'alerte patient** doit contenir les éléments clés suivants :
 - Un message de mise en garde pour les professionnels de santé traitant le patient à tout moment, y compris dans les situations d'urgence, que le patient utilise XELJANZ
 - Que le traitement avec XELJANZ peut augmenter le risque d'infections, de tumeurs malignes (y compris le cancer du poumon, le lymphome) et de cancer cutané non mélanomateux
 - Que les patients devraient informer les professionnels de santé s'ils envisagent de recevoir un vaccin ou si elles planifient une grossesse
 - Les signes ou symptômes d'un des problèmes de sécurité suivants et/ou quand contacter un professionnel de santé : infections, maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]), infarctus du myocarde (IM), réactivation du zona, tumeurs malignes (y compris le cancer du poumon, le lymphome), cancer cutané non mélanomateux, élévation des transaminases et possible atteinte hépatique induite par le médicament, perforation gastro-intestinale, pneumopathie interstitielle, augmentation de l'immunosuppression lorsque XELJANZ est associé à des agents biologiques et des immunosuppresseurs y compris les agents de déplétion des lymphocytes B, risque accru d'effets indésirables lorsque XELJANZ est administré en association avec le MTX, effets sur la grossesse et le fœtus, utilisation pendant l'allaitement, effet sur l'efficacité de la vaccination et l'utilisation de vaccins vivants atténués.
 - Coordonnées du prescripteur

- **Le référentiel Web** doit contenir :
 - Le matériel éducationnel en format numérique
 - La carte d'alerte patient en format numérique

- **Le dossier d'information pour le patient** doit contenir :
 - La notice d'information du patient
 - La carte d'alerte patient
 - Le mode d'emploi

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE DES PLAQUETTES 5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés
tofacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants comprenant du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés.
112 comprimés pelliculés.
182 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/003 56 comprimés pelliculés
EU/1/17/1178/004 182 comprimés pelliculés
EU/1/17/1178/014 112 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES POUR COMPRIMÉS 5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 5 mg, comprimés
tofacitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun., Mar., Mer., Jeu., Ven., Sam., Dim.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE POUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DU FLACON 5 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés
tofacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants comprenant du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés.
180 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/001 60 comprimés pelliculés
EU/1/17/1178/002 180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XELJANZ 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE DES PLAQUETTES 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés
tofacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants comprenant du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés.
112 comprimés pelliculés
182 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/007 56 comprimés pelliculés
EU/1/17/1178/008 112 comprimés pelliculés
EU/1/17/1178/009 182 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES POUR COMPRIMÉS 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 10 mg, comprimés
tofacitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun., Mar., Mer., Jeu., Ven., Sam., Dim.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE POUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DU FLACON 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés
tofacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants comprenant du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés.
180 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/005 60 comprimés pelliculés
EU/1/17/1178/006 180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XELJANZ 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE DES PLAQUETTES 11 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée
tofacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 11 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants comprenant du sorbitol (E420). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés à libération prolongée
91 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas écraser, fractionner ou mâcher

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Une prise par jour

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/012 28 comprimés à libération prolongée
EU/1/17/1178/013 91 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XELJANZ 11 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES POUR COMPRIMÉS 11 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée
tofacitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun., Mar., Mer., Jeu., Ven., Sam., Dim.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE POUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DU FLACON 11 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée
tofacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 11 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants comprenant du sorbitol (E420). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée
2 gels de silice déshydratant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas écraser, fractionner ou mâcher.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Une prise par jour
Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/010 30 comprimés à libération prolongée
EU/1/17/1178/011 90 comprimés à libération prolongée

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XELJANZ 11 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable
tofacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution buvable contient 1 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (E1520), du benzoate de sodium (E211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable, 240 mL
Un flacon de solution buvable, un adaptateur de flacon à presser et une seringue pour administration orale

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Éliminer dans les 60 jours suivant la première ouverture
Date d'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon et l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XELJANZ 1 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable
tofacitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution buvable contient 1 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (E1520), du benzoate de sodium (E211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable, 240 mL
Un flacon de solution buvable, un adaptateur de flacon à presser et une seringue pour administration orale

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Éliminer dans les 60 jours suivant la première ouverture
Date d'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le flacon et l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1178/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient
XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés
XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés
tofacitinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, votre médecin vous remettra également une carte d'alerte patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant la prise de XELJANZ et pendant le traitement par XELJANZ. Conservez cette carte d'alerte patient sur vous.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que XELJANZ et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XELJANZ
3. Comment prendre XELJANZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver XELJANZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que XELJANZ et dans quels cas est-il utilisé

XELJANZ est un médicament qui contient la substance active tofacitinib.

XELJANZ est utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde
- rhumatisme psoriasique
- rectocolite hémorragique
- spondylarthrite ankylosante
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et rhumatisme psoriasique juvénile

Polyarthrite rhumatoïde

XELJANZ est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, une affection de longue durée entraînant principalement des douleurs et un gonflement au niveau de vos articulations.

XELJANZ est utilisé en association avec le méthotrexate lorsqu'un précédent traitement de la PR a été insuffisant ou mal toléré. XELJANZ peut également être administré seul dans les situations où le méthotrexate n'est pas toléré ou lorsque l'administration du méthotrexate n'est pas conseillée.

Il a été démontré que XELJANZ réduit les douleurs et le gonflement des articulations et améliore la capacité à effectuer les activités quotidiennes lorsqu'il est administré seul ou en association avec le méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

XELJANZ est utilisé pour traiter les patients adultes présentant une affection appelée rhumatisme psoriasique. Cette affection est une maladie inflammatoire des articulations, souvent accompagnée de

psoriasis. Si vous souffrez de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez d'abord un autre médicament pour traiter votre rhumatisme psoriasique. Si vous ne répondez pas assez bien ou si le médicament n'est pas toléré, vous pourrez recevoir XELJANZ pour réduire les signes et symptômes du rhumatisme psoriasique actif et améliorer votre capacité à effectuer les activités quotidiennes.

XELJANZ est utilisé en association avec le méthotrexate pour traiter les patients adultes souffrant de rhumatisme psoriasique actif.

Spondylarthrite ankylosante

XELJANZ est utilisé pour traiter une maladie appelée spondylarthrite ankylosante. Cette affection est une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale.

Si vous souffrez de spondylarthrite ankylosante, vous pourrez d'abord recevoir d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, vous pourrez recevoir XELJANZ. XELJANZ peut aider à réduire les douleurs dorsales et à améliorer la fonction physique. Ces effets peuvent faciliter vos activités quotidiennes normales et ainsi améliorer votre qualité de vie.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin. XELJANZ est utilisé chez les patients adultes pour réduire les signes et les symptômes de la rectocolite hémorragique quand vous ne répondez pas suffisamment bien ou étiez intolérant au traitement antérieur de la rectocolite hémorragique.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et rhumatisme psoriasique juvénile

XELJANZ est utilisé pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active, une affection de longue durée entraînant principalement des douleurs et un gonflement au niveau des articulations, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

XELJANZ est également utilisé pour le traitement du rhumatisme psoriasique juvénile, une maladie inflammatoire des articulations souvent accompagnée de psoriasis, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

XELJANZ peut être utilisé en association avec le méthotrexate lorsque le traitement précédent de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou du rhumatisme psoriasique juvénile n'a pas été suffisant ou n'a pas été bien toléré. XELJANZ peut également être administré seul dans les situations où le traitement par méthotrexate n'est pas toléré ou lorsque le traitement avec le méthotrexate n'est pas conseillé.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XELJANZ

Ne prenez jamais XELJANZ

- si vous êtes allergique au tofacitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez une infection sévère telle qu'une infection du sang ou une tuberculose active
- si vous avez appris que vous souffrez de problèmes hépatiques sévères, notamment une cirrhose (cicatrices au foie)
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

En cas de doute concernant l'une des informations mentionnées ci-dessus, veuillez contacter votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre XELJANZ :

- si vous pensez que vous avez une infection ou des symptômes d'infection tels que fièvre, sudation, frissons, courbatures, toux, essoufflement, apparition de mucosités ou modification des mucosités, perte de poids, peau chaude, rouge ou douloureuse, ou plaques sur votre corps, déglutition difficile

- ou douloureuse, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure en urinant ou miction plus fréquente que la normale, sensation de fatigue extrême
- si vous avez une maladie qui augmente le risque de contracter une infection (par ex., diabète, VIH/SIDA ou un système immunitaire affaibli)
- si vous souffrez d'une infection quelle qu'elle soit, si vous recevez actuellement un traitement pour une infection, ou si vous souffrez d'infections récurrentes. Si vous ne vous sentez pas bien, signalez-le à votre médecin. XELJANZ peut réduire la capacité de votre organisme à répondre aux infections et peut aggraver une infection existante ou augmenter le risque de contracter une nouvelle infection
- si vous souffrez ou avez des antécédents de tuberculose ou si vous avez été en contact direct avec une personne qui souffre de cette maladie. Votre médecin vous fera effectuer des tests de dépistage de la tuberculose avant de débiter le traitement par XELJANZ et pourra répéter les tests au cours du traitement
- si vous avez une maladie pulmonaire chronique
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous avez ou avez déjà eu une hépatite B ou une hépatite C (des virus qui touchent le foie). Le virus peut être activé au cours du traitement par XELJANZ. Votre médecin peut effectuer des prises de sang pour recherche d'hépatite avant que vous ne débutiez le traitement par XELJANZ ainsi que pendant le traitement par XELJANZ
- si vous avez 65 ans ou plus, si vous avez déjà eu tout type de cancer, et si vous êtes fumeur ou ancien fumeur. XELJANZ peut accroître le risque de survenue de certains cancers. Des cas de cancer des globules blancs, cancer du poumon et d'autres cancers (tels que cancer du sein, cancer de la peau, cancer de la prostate et cancer du pancréas) ont été rapportés chez des patients traités par XELJANZ. Si vous développez un cancer au cours de votre traitement par XELJANZ, votre médecin évaluera l'éventualité d'arrêter le traitement par XELJANZ
- si vous présentez un risque connu de fractures, par exemple si vous avez 65 ans ou plus, si vous êtes une femme ou si vous prenez des corticostéroïdes (par exemple, de la prednisone).
- des cas de cancer cutané non mélanomateux ont été observés chez des patients sous XELJANZ. Votre médecin peut vous recommander d'effectuer des examens réguliers de la peau pendant le traitement par XELJANZ. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions existantes changent d'aspect, prévenez votre médecin.
- si vous avez eu une diverticulite (un type d'inflammation du côlon) ou des ulcères au niveau de l'estomac ou des intestins (voir rubrique 4)
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous prévoyez de vous faire vacciner, informez-en votre médecin. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés lors de la prise de XELJANZ. Avant de débiter le traitement par XELJANZ, tous vos vaccins recommandés doivent être à jour. Votre médecin décidera si vous devez être vacciné(e) contre le zona.
- si vous avez des problèmes cardiaques, une hypertension artérielle, un taux élevé de cholestérol, et également si vous êtes fumeur ou ancien fumeur.

Il a été rapporté que des patients traités par XELJANZ ont eu des caillots sanguins dans les poumons ou les veines. Votre médecin évaluera votre risque de développer des caillots sanguins dans les poumons ou les veines et déterminera si XELJANZ vous convient. Si vous avez déjà eu des problèmes de formation de caillots sanguins dans les poumons et les veines ou si vous présentez un risque accru d'en développer (par exemple, vous avez une surcharge pondérale importante, si vous avez un cancer, des problèmes cardiaques, un diabète, si vous avez eu une crise cardiaque [au cours des 3 derniers mois], une intervention chirurgicale majeure récente, si vous utilisez des contraceptifs hormonaux ou un traitement hormonal substitutif, si vous ou vos proches parents présentez des troubles de la coagulation), si vous avez un âge avancé, ou si vous fumez ou êtes ancien fumeur, votre médecin pourra décider que XELJANZ n'est pas adapté à votre cas.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous souffrez d'essoufflement soudain ou de difficultés à respirer, de douleurs à la poitrine ou dans le haut du dos, de gonflement de la jambe ou du bras, de douleurs ou de sensibilité à la jambe, ou de rougeur ou de décoloration de la jambe ou du bras pendant le

traitement par XELJANZ, car ces symptômes peuvent indiquer la présence de caillots dans les poumons ou les veines.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous observez des changements soudains de la vue (vision trouble, perte partielle ou complète de la vue), parce que cela peut être un signe de présence de caillot sanguin dans les yeux.

Des cas de patients traités avec XELJANZ qui ont eu un problème cardiaque, notamment une crise cardiaque, ont été observés. Votre médecin évaluera votre risque de développer un problème cardiaque et déterminera si XELJANZ est approprié pour vous. Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous présentez des signes et symptômes d'une crise cardiaque, notamment de fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou, au dos), un essoufflement, des sueurs froides, des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains.

Tests de surveillance supplémentaires

Votre médecin vous prescrira des analyses de sang avant que vous ne débutiez le traitement par XELJANZ et après 4 à 8 semaines de traitement, et tous les 3 mois par la suite, afin de savoir si votre taux de globules blancs est faible (neutrophiles ou lymphocytes), ou si votre taux de globules rouges est faible (anémie).

Vous ne devez pas recevoir XELJANZ si votre taux de globules blancs (neutrophiles ou lymphocytes) ou votre taux de globules rouges est trop faible. Si nécessaire, votre médecin peut interrompre votre traitement par XELJANZ afin de réduire le risque d'infection (taux de globules blancs) ou d'anémie (taux de globules rouges).

Votre médecin pourrait également vous prescrire d'autres examens, pour vérifier vos taux de cholestérol ou surveiller la santé de votre foie par exemple. Votre médecin devra vérifier vos taux de cholestérol 8 semaines après le début de votre traitement par XELJANZ. Votre médecin vous prescrira des tests hépatiques régulièrement.

Personnes âgées

Le risque d'infections, dont certaines peuvent être graves, est plus élevé chez les patients âgés de 65 ans et plus. Informez votre médecin dès que vous remarquez tout signe ou symptôme d'infections.

Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter des risques plus élevés d'infections, de crise cardiaque et de certains types de cancer. Votre médecin peut décider que XELJANZ n'est pas adapté pour vous.

Patients asiatiques

Le risque de zona est majoré chez les patients japonais et coréens. Prévenez votre médecin si vous remarquez la présence de cloques douloureuses sur votre peau.

Il est possible que vous présentiez également un risque plus élevé de problèmes pulmonaires. Prévenez votre médecin si vous ressentez des difficultés pour respirer.

Enfants et adolescents

La sécurité et les bénéfices de XELJANZ chez les enfants n'ont pas été établis chez les patients âgés de moins de 2 ans.

Autres médicaments et XELJANZ

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

Informez votre médecin si vous êtes diabétique ou si vous prenez des médicaments pour le traitement du diabète. Votre médecin pourra décider si vous avez besoin de moins de médicaments antidiabétiques pendant le traitement par le tofacitinib.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec XELJANZ. S'ils sont pris avec XELJANZ, ils pourraient altérer le taux de XELJANZ dans votre organisme, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de XELJANZ. Vous devez informer votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :

- certains antibiotiques comme la rifampicine, utilisés pour traiter les infections bactériennes
- le fluconazole, le kétoconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques

L'utilisation de XELJANZ n'est pas recommandée avec les médicaments déprimant votre système immunitaire y compris les thérapies biologiques ciblées (anticorps), telles que les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale, les antagonistes de l'interleukine-17, de l'interleukine-12/interleukine-23, les anti-intégrines et les immunosuppresseurs chimiques puissants y compris l'azathioprine, la mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus. La prise de XELJANZ en association avec ces médicaments pourrait augmenter le risque d'effets indésirables y compris l'infection.

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

Grossesse et allaitement

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par XELJANZ et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. XELJANZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par XELJANZ, veuillez le signaler immédiatement à votre médecin.

Si vous prenez XELJANZ et que vous allaitez, vous devez interrompre l'allaitement jusqu'à ce que vous discutiez avec votre médecin de l'éventualité d'arrêter le traitement par XELJANZ.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

XELJANZ n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

XELJANZ contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

XELJANZ contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre XELJANZ

Ce médicament vous a été prescrit par un médecin spécialiste qui sait comment traiter votre maladie et qui assurera le suivi de votre traitement.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Polyarthrite rhumatoïde

- La dose recommandée est de 5 mg deux fois par jour.

Rhumatisme psoriasique

- La dose recommandée est de 5 mg deux fois par jour.

Si vous souffrez de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique, votre médecin peut être amené à remplacer vos comprimés de XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour par XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour. Vous pouvez commencer à prendre XELJANZ, comprimés à libération prolongée une fois par jour ou XELJANZ, comprimés pelliculés deux fois par jour le lendemain de l'administration de la dernière dose de l'un ou l'autre des comprimés. Vous ne devez pas remplacer XELJANZ, comprimés pelliculés par XELJANZ, comprimés à libération prolongée si ce remplacement n'a pas été préconisé par votre médecin.

Spondylarthrite ankylosante

- La dose recommandée est de 5 mg deux fois par jour.
- Votre médecin peut décider d'interrompre XELJANZ si XELJANZ ne fonctionne pas chez vous au bout de 16 semaines.

Rectocolite hémorragique

- La dose recommandée est de 10 mg deux fois par jour pendant 8 semaines, suivie par 5 mg deux fois par jour.
- Votre médecin peut décider de prolonger le traitement initial par une dose de 10 mg deux fois par jour pour une période supplémentaire de 8 semaines (16 semaines au total), suivie par 5 mg deux fois par jour.
- Votre médecin peut décider d'interrompre XELJANZ si XELJANZ ne fonctionne pas chez vous au bout de 16 semaines.
- Pour les patients qui ont pris antérieurement des médicaments d'origine biologique pour traiter leur rectocolite hémorragique (comme ceux qui bloquent l'activité du facteur de nécrose tumorale dans l'organisme) et chez qui ces médicaments n'ont pas fonctionné, le médecin peut décider d'augmenter votre dose de XELJANZ à 10 mg deux fois par jour si vous ne répondez pas suffisamment à la dose de 5 mg deux fois par jour. Votre médecin prendra en compte les risques potentiels, y compris celui de développer des caillots sanguins dans les poumons ou les veines, et les bénéfices potentiels pour vous. Votre médecin vous indiquera si cela s'applique à votre cas.
- Si votre traitement a été interrompu, votre médecin peut décider de le reprendre.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et rhumatisme psoriasique juvénile

- La dose recommandée est de 5 mg deux fois par jour pour les patients pesant ≥ 40 kg.

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

Les comprimés de tofacitinib peuvent être écrasés et pris avec de l'eau.

Votre médecin peut être amené à réduire la dose si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux, ou si d'autres médicaments vous ont été prescrits. Votre médecin peut également être amené à interrompre le traitement de façon temporaire ou définitive si les analyses sanguines révèlent un faible taux de globules blancs ou de globules rouges.

XELJANZ est destiné à une administration orale. XELJANZ peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez pris plus de XELJANZ que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, informez-en **immédiatement** votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre XELJANZ

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Prenez le prochain comprimé à l'heure habituelle et poursuivez le traitement comme auparavant.

Si vous arrêtez de prendre XELJANZ

Vous ne devez pas arrêter de prendre XELJANZ sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains d'entre eux peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux.

Les effets indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique juvénile ont été cohérents avec ceux observés chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, à l'exception de certaines infections (grippe, pharyngite, sinusite, infection virale) et de troubles gastro-intestinaux ou généraux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre, maux de tête, toux), qui ont été plus fréquents dans la population pédiatrique atteinte d'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables graves éventuels

Dans de rares cas, l'infection peut engager le pronostic vital. Des cas de cancer du poumon, de cancer des globules blancs et de crise cardiaque ont été également observés.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Les signes d'infections graves (fréquents) incluent :

- fièvre et frissons
- toux
- cloques sur la peau
- douleurs de l'estomac
- maux de tête persistants

Les signes d'ulcères ou trous (perforations) au niveau de votre estomac (peu fréquents) incluent :

- fièvre
- douleurs de l'estomac ou abdominales
- présence de sang dans les selles
- changements inexplicables du transit intestinal

Les perforations au niveau de l'estomac ou des intestins surviennent le plus souvent chez les personnes qui prennent également des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes (par exemple, la prednisone).

Les signes de réactions allergiques (fréquence indéterminée) incluent :

- oppression thoracique
- respiration sifflante
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères
- gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge
- éruptions urticariennes (démangeaisons ou éruptions cutanées)

Les signes de caillots sanguins dans les poumons, les veines ou les yeux (peu fréquent : maladie thromboembolique veineuse) :

- essoufflement soudain ou difficultés à respirer
- douleurs à la poitrine ou dans le haut du dos
- gonflement de la jambe ou du bras
- douleur ou sensibilité à la jambe
- rougeur ou décoloration de la jambe ou du bras
- des changements soudains de la vue

Les signes d'une crise cardiaque (peu fréquents) incluent

- des fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou, au dos)
- un essoufflement
- des sueurs froides
- des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains

D'autres effets indésirables observés au cours du traitement par XELJANZ sont listés ci-dessous.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : infection pulmonaire (pneumonie et bronchite), zona, infections du nez, de la gorge ou de la trachée (rhinopharyngite), grippe, sinusite, infection de la vessie (cystite), maux de gorge (pharyngite), enzymes musculaires augmentées dans le sang (signe de problèmes musculaires), maux de ventre (pouvant résulter d'une inflammation de la paroi de l'estomac), vomissements, diarrhée, nausées, indigestion, faible taux de globules blancs, faible taux de globules rouges (anémie), gonflement des pieds et des mains, maux de tête, pression artérielle élevée (hypertension), toux, éruption cutanée.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : cancer du poumon, tuberculose, infection rénale, infection cutanée, herpès ou boutons de fièvre (herpès labial), créatinine sanguine augmentée (signe éventuel d'atteinte des reins), cholestérol augmenté (y compris LDL augmentés), fièvre, fatigue, prise de poids, déshydratation, claquage de muscle, tendinite, tuméfaction articulaire, entorse, sensations anormales, troubles du sommeil, congestion des sinus, essoufflement ou difficultés pour respirer, rougeurs cutanées, démangeaisons, infiltration grasseuse du foie, inflammation douloureuse des petites poches dans la paroi de votre intestin (diverticulite), infections virales, infections virales touchant l'intestin, certains types de cancers cutanés (non mélanomateux).

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : infection du sang (septicémie), lymphome (cancer des globules blancs), tuberculose disséminée affectant les os et autres organes, autres infections inhabituelles, infection articulaire, enzymes hépatiques augmentées dans le sang (signe de problèmes hépatiques), douleurs musculaires et articulaires.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : tuberculose affectant le cerveau et la moelle épinière, méningite, infection des tissus mous et des fascias.

En général, il a été observé moins d'effets indésirables lorsque XELJANZ a été utilisé seul plutôt qu'en association avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver XELJANZ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte de plaquettes, le flacon ou le carton. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que les comprimés comportent des signes visibles de détérioration (par exemple, s'ils sont cassés ou présentent une décoloration).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient XELJANZ

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

- La substance active est le tofacitinib.
- Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 5 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).
- Les autres composants sont les suivants : cellulose microcristalline, lactose monohydraté (voir rubrique 2 « XELJANZ contient du lactose »), croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « XELJANZ contient du sodium »), stéarate de magnésium, hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol et triacétine.

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

- La substance active est le tofacitinib.
- Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 10 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).
- Les autres composants sont les suivants : cellulose microcristalline, lactose monohydraté (voir rubrique 2 « XELJANZ contient du lactose »), croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « XELJANZ contient du sodium »), stéarate de magnésium, hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol, triacétine, FD&C Bleu n°2/Laque aluminique d'indigotine (E132) et FD&C Bleu n°1/Laque aluminique bleu brillant FCF (E133).

Comment se présente XELJANZ et contenu de l'emballage extérieur

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés blancs et ronds.

Les comprimés sont présentés en plaquettes contenant 14 comprimés. Chaque boîte contient 56, 112 ou

182 comprimés et chaque flacon contient 60 ou 180 comprimés.

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés

XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés bleus et ronds.

Les comprimés sont présentés en plaquettes contenant 14 comprimés. Chaque boîte contient 56, 112 ou 182 comprimés et chaque flacon contient 60 ou 180 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <MM/AAAA> ou <mois/AAAA>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient
XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée
tofacitinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, votre médecin vous remettra également une carte d'alerte patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant la prise de XELJANZ et pendant le traitement par XELJANZ. Conservez cette carte d'alerte patient sur vous.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que XELJANZ et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XELJANZ
3. Comment prendre XELJANZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver XELJANZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que XELJANZ et dans quels cas est-il utilisé

XELJANZ est un médicament qui contient la substance active tofacitinib.

XELJANZ est utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- polyarthrite rhumatoïde
- rhumatisme psoriasique
- spondylarthrite ankylosante

Polyarthrite rhumatoïde

XELJANZ est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, une affection de longue durée entraînant principalement des douleurs et un gonflement au niveau de vos articulations.

XELJANZ est utilisé en association avec le méthotrexate lorsqu'un précédent traitement de la PR a été insuffisant ou mal toléré. XELJANZ peut également être administré seul dans les situations où le méthotrexate n'est pas toléré ou lorsque l'administration du méthotrexate n'est pas conseillée.

Il a été démontré que XELJANZ réduit les douleurs et le gonflement des articulations et améliore la capacité à effectuer les activités quotidiennes lorsqu'il est administré seul ou en association avec le méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

XELJANZ est utilisé pour traiter les patients adultes présentant une affection appelée rhumatisme psoriasique. Cette affection est une maladie inflammatoire des articulations, souvent accompagnée de psoriasis. Si vous souffrez de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez d'abord un autre médicament pour traiter votre rhumatisme psoriasique. Si vous ne répondez pas assez bien ou si le médicament n'est

pas toléré, vous pourrez recevoir XELJANZ pour réduire les signes et symptômes du rhumatisme psoriasique actif et améliorer votre capacité à effectuer les activités quotidiennes.

XELJANZ est utilisé en association avec le méthotrexate pour traiter les patients adultes souffrant de rhumatisme psoriasique actif.

Spondylarthrite ankylosante

XELJANZ est utilisé pour traiter une maladie appelée spondylarthrite ankylosante. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de la colonne vertébrale.

Si vous souffrez de spondylarthrite ankylosante, vous pourrez d'abord recevoir d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, vous pourrez recevoir XELJANZ. XELJANZ peut aider à réduire les douleurs dorsales et à améliorer la fonction physique. Ces effets peuvent faciliter vos activités quotidiennes normales et ainsi améliorer votre qualité de vie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XELJANZ

Ne prenez jamais XELJANZ :

- si vous êtes allergique au tofacitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez une infection sévère telle qu'une infection du sang ou une tuberculose active
- si vous avez appris que vous souffrez de problèmes hépatiques sévères, notamment une cirrhose (cicatrices au foie)
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

En cas de doute concernant l'une des informations mentionnées ci-dessus, veuillez contacter votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre XELJANZ :

- si vous pensez que vous avez une infection ou des symptômes d'infection tels que fièvre, sudation, frissons, courbatures, toux, essoufflement, apparition de mucosités ou modification des mucosités, perte de poids, peau chaude, rouge ou douloureuse, ou plaques sur votre corps, déglutition difficile ou douloureuse, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure en urinant ou miction plus fréquente que la normale, sensation de fatigue extrême
- si vous avez une maladie qui augmente le risque de contracter une infection (par ex., diabète, VIH/SIDA ou un système immunitaire affaibli)
- si vous souffrez d'une infection quelle qu'elle soit, si vous recevez actuellement un traitement pour une infection, ou si vous souffrez d'infections récurrentes. Si vous ne vous sentez pas bien, signalez-le à votre médecin. XELJANZ peut réduire la capacité de votre organisme à répondre aux infections et peut aggraver une infection existante ou augmenter le risque de contracter une nouvelle infection
- si vous souffrez ou avez des antécédents de tuberculose ou si vous avez été en contact direct avec une personne qui souffre de cette maladie. Votre médecin vous fera effectuer des tests de dépistage de la tuberculose avant de débiter le traitement par XELJANZ et pourra répéter les tests au cours du traitement
- si vous avez une maladie pulmonaire chronique
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous avez ou avez déjà eu une hépatite B ou une hépatite C (des virus qui touchent le foie). Le virus peut être activé au cours du traitement par XELJANZ. Votre médecin peut effectuer des prises de sang pour recherche d'hépatite avant que vous ne débutiez le traitement par XELJANZ ainsi que pendant le traitement par XELJANZ
- si vous avez 65 ans ou plus, si vous avez déjà eu tout type de cancer, et si vous êtes fumeur ou ancien fumeur. XELJANZ peut accroître le risque de survenue de certains cancers. Des cas de

cancer des globules blancs, cancer du poumon et d'autres cancers (tels que cancer du sein, cancer de la peau, cancer de la prostate et cancer du pancréas) ont été rapportés chez des patients traités par XELJANZ. Si vous développez un cancer au cours de votre traitement par XELJANZ, votre médecin évaluera l'éventualité d'arrêter le traitement par XELJANZ

- si vous présentez un risque connu de fractures, par exemple si vous avez 65 ans ou plus, si vous êtes une femme ou si vous prenez des corticostéroïdes (par exemple, de la prednisone)
- des cas de cancer cutané non mélanomateux ont été observés chez des patients sous XELJANZ. Votre médecin peut vous recommander d'effectuer des examens réguliers de la peau pendant le traitement par XELJANZ. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions existantes changent d'aspect, prévenez votre médecin.
- si vous avez eu une diverticulite (un type d'inflammation du côlon) ou des ulcères au niveau de l'estomac ou des intestins (voir rubrique 4)
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous prévoyez de vous faire vacciner, informez-en votre médecin. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés lors de la prise de XELJANZ. Avant de débiter le traitement par XELJANZ, tous vos vaccins recommandés doivent être à jour. Votre médecin décidera si vous devez être vacciné(e) contre le zona
- si vous avez des problèmes cardiaques, une hypertension artérielle, un taux élevé de cholestérol, et également si vous êtes fumeur ou ancien fumeur
- si vous avez un rétrécissement du tube digestif, informez-en votre médecin, car de rares cas d'obstruction du tube digestif ont été rapportés chez des patients prenant d'autres médicaments utilisant des comprimés à libération prolongée similaires
- lorsque vous prenez XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée, il est possible que vous observiez quelque chose qui ressemble à un comprimé dans vos selles. Il s'agit de l'enveloppe vide du comprimé à libération prolongée après absorption du médicament par votre organisme. Il faut s'y attendre et cela ne doit pas vous inquiéter.

Il a été rapporté que des patients traités par XELJANZ ont eu des caillots sanguins dans les poumons ou les veines. Votre médecin évaluera votre risque de développer des caillots sanguins dans les poumons ou les veines et déterminera si XELJANZ vous convient. Si vous avez déjà eu des problèmes de formation de caillots sanguins dans les poumons et les veines ou si vous présentez un risque accru d'en développer (par exemple, vous avez une surcharge pondérale importante, si vous avez un cancer, des problèmes cardiaques, un diabète, si vous avez eu une crise cardiaque [au cours des 3 derniers mois], une intervention chirurgicale majeure récente, si vous utilisez des contraceptifs hormonaux ou un traitement hormonal substitutif, si vous ou vos proches parents présentez des troubles de la coagulation), si vous avez un âge avancé, ou si vous fumez ou êtes ancien fumeur, votre médecin pourra décider que XELJANZ n'est pas adapté à votre cas.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous souffrez d'essoufflement soudain ou de difficultés à respirer, de douleurs à la poitrine ou dans le haut du dos, de gonflement de la jambe ou du bras, de douleurs ou de sensibilité à la jambe, ou de rougeur ou de décoloration de la jambe ou du bras pendant le traitement par XELJANZ, car ces symptômes peuvent indiquer la présence de caillots dans les poumons ou les veines.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous observez des changements soudains de la vue (vision trouble, perte partielle ou complète de la vue), parce que cela peut être un signe de présence de caillot sanguin dans les yeux.

Des cas de patients traités avec XELJANZ qui ont eu un problème cardiaque, notamment une crise cardiaque, ont été observés. Votre médecin évaluera votre risque de développer un problème cardiaque et déterminera si XELJANZ est approprié pour vous. Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous présentez des signes et symptômes d'une crise cardiaque, notamment de fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou, au dos), un essoufflement, des sueurs froides, des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains.

Tests de surveillance supplémentaires

Votre médecin vous prescrira des analyses de sang avant que vous ne débutiez le traitement par XELJANZ et après 4 à 8 semaines de traitement, et tous les 3 mois par la suite, afin de savoir si votre taux de globules blancs est faible (neutrophiles ou lymphocytes), ou si votre taux de globules rouges est faible (anémie).

Vous ne devez pas recevoir XELJANZ si votre taux de globules blancs (neutrophiles ou lymphocytes) ou votre taux de globules rouges est trop faible. Si nécessaire, votre médecin peut interrompre votre traitement par XELJANZ afin de réduire le risque d'infection (taux de globules blancs) ou d'anémie (taux de globules rouges).

Votre médecin pourrait également vous prescrire d'autres examens, pour vérifier vos taux de cholestérol ou surveiller la santé de votre foie par exemple. Votre médecin devra vérifier vos taux de cholestérol 8 semaines après le début de votre traitement par XELJANZ. Votre médecin vous prescrira des tests hépatiques régulièrement.

Personnes âgées

Le risque d'infections, dont certaines peuvent être graves, est plus élevé chez les patients âgés de 65 ans et plus. Informez votre médecin dès que vous remarquez tout signe ou symptôme d'infections.

Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter des risques plus élevés d'infections, de crise cardiaque et de certains types de cancer. Votre médecin peut décider que XELJANZ n'est pas adapté pour vous.

Patients asiatiques

Le risque de zona est majoré chez les patients japonais et coréens. Prévenez votre médecin si vous remarquez la présence de cloques douloureuses sur votre peau.

Il est possible que vous présentiez également un risque plus élevé de problèmes pulmonaires. Prévenez votre médecin si vous ressentez des difficultés pour respirer.

Enfants et adolescents

XELJANZ n'est pas recommandé chez les enfants ou adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et les bénéfices de XELJANZ chez les enfants n'ont pas été établis.

Autres médicaments et XELJANZ

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

Informez votre médecin si vous êtes diabétique ou si vous prenez des médicaments pour le traitement du diabète. Votre médecin pourra décider si vous avez besoin de moins de médicaments antidiabétiques pendant le traitement par le tofacitinib.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec XELJANZ. S'ils sont pris avec XELJANZ, ils pourraient altérer le taux de XELJANZ dans votre organisme, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de XELJANZ. Vous devez informer votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :

- certains antibiotiques comme la rifampicine, utilisés pour traiter les infections bactériennes
- le fluconazole, le kétoconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques

L'utilisation de XELJANZ n'est pas recommandée avec les médicaments déprimant votre système immunitaire y compris les thérapies biologiques ciblées (anticorps), telles que les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale, les antagonistes de l'interleukine-17, de l'interleukine-12/interleukine-23, les anti-intégrines et les immunosuppresseurs chimiques puissants y compris l'azathioprine, la mercaptopurine, la

ciclosporine et le tacrolimus. La prise de XELJANZ en association avec ces médicaments pourrait augmenter le risque d'effets indésirables y compris l'infection.

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

Grossesse et allaitement

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par XELJANZ et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. XELJANZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par XELJANZ, veuillez le signaler immédiatement à votre médecin.

Si vous prenez XELJANZ et que vous allaitez, vous devez interrompre l'allaitement jusqu'à ce que vous discutiez avec votre médecin de l'éventualité d'arrêter le traitement par XELJANZ.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

XELJANZ n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée contient du sorbitol

Ce médicament contient environ 152 mg de sorbitol dans chaque comprimé à libération prolongée.

3. Comment prendre XELJANZ

Ce médicament vous a été prescrit par un médecin spécialiste qui sait comment traiter votre maladie et qui assurera le suivi de votre traitement.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour.

Essayez de prendre votre comprimé (un comprimé à libération prolongée de 11 mg) à la même heure chaque jour, par exemple le matin ou le soir.

Avalez en entier les comprimés à libération prolongée de 11 mg de XELJANZ afin de vous assurer que toute la dose est administrée correctement. Ne pas écraser, fractionner ou mâcher.

Votre médecin peut être amené à réduire la dose si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux, ou si d'autres médicaments vous ont été prescrits. Votre médecin peut également être amené à interrompre le traitement de façon temporaire ou définitive si les analyses sanguines révèlent un faible taux de globules blancs ou de globules rouges.

Si vous souffrez de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique, ou de spondylarthrite ankylosante, votre médecin peut être amené à remplacer vos comprimés de XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour par XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour. Vous pouvez commencer à prendre XELJANZ, comprimés à libération prolongée une fois par jour ou XELJANZ, comprimés pelliculés deux fois par jour le lendemain de l'administration de la dernière dose

de l'un ou l'autre des comprimés. Vous ne devez pas remplacer XELJANZ, comprimés pelliculés par XELJANZ, comprimés à libération prolongée si ce remplacement n'a pas été préconisé par votre médecin.

XELJANZ est destiné à une administration orale. XELJANZ peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Spondylarthrite ankylosante

Votre médecin peut décider d'interrompre XELJANZ si XELJANZ ne fonctionne pas chez vous au bout de 16 semaines.

Si vous avez pris plus de XELJANZ que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés à libération prolongée que vous n'auriez dû, informez-en **immédiatement** votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre XELJANZ

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé à libération prolongée de 11 mg que vous avez oublié de prendre. Prenez le prochain comprimé à libération prolongée à l'heure habituelle et poursuivez le traitement comme auparavant.

Si vous arrêtez de prendre XELJANZ

Vous ne devez pas arrêter de prendre XELJANZ sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains d'entre eux peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux.

Effets indésirables graves éventuels

Dans de rares cas, l'infection peut engager le pronostic vital. Des cas de cancer du poumon, de cancer des globules blancs et de crise cardiaque ont été également observés.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Les signes d'infections graves (fréquents) incluent :

- fièvre et frissons
- toux
- cloques sur la peau
- douleurs de l'estomac
- maux de tête persistants

Les signes d'ulcères ou trous (perforations) au niveau de votre estomac (peu fréquents) incluent :

- fièvre
- douleurs de l'estomac ou abdominales
- présence de sang dans les selles
- changements inexplicables du transit intestinal

Les perforations au niveau de l'estomac ou des intestins surviennent le plus souvent chez les personnes qui prennent également des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes (par exemple, la prednisone).

Les signes de réactions allergiques (fréquence indéterminée) incluent :

- oppression thoracique
- respiration sifflante
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères
- gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge
- éruptions urticariennes (démangeaisons ou éruptions cutanées)

Les signes de caillots sanguins dans les poumons, les veines ou les yeux (peu fréquent : maladie thromboembolique veineuse) :

- essoufflement soudain ou difficultés à respirer
- douleurs à la poitrine ou dans le haut du dos
- gonflement de la jambe ou du bras
- douleur ou sensibilité à la jambe
- rougeur ou décoloration de la jambe ou du bras
- des changements soudains de la vue

Les signes d'une crise cardiaque (peu fréquents) incluent

- des fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou, au dos)
- un essoufflement
- des sueurs froides
- des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains

D'autres effets indésirables observés au cours du traitement par XELJANZ sont listés ci-dessous.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : infection pulmonaire (pneumonie et bronchite), zona, infections du nez, de la gorge ou de la trachée (rhinopharyngite), grippe, sinusite, infection de la vessie (cystite), maux de gorge (pharyngite), enzymes musculaires augmentées dans le sang (signe de problèmes musculaires), maux de ventre (pouvant résulter d'une inflammation de la paroi de l'estomac), vomissements, diarrhée, nausées, indigestion, faible taux de globules blancs, faible taux de globules rouges (anémie), gonflement des pieds et des mains, maux de tête, pression artérielle élevée (hypertension), toux, éruption cutanée.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : cancer du poumon, tuberculose, infection rénale, infection cutanée, herpès ou boutons de fièvre (herpès labial), créatinine sanguine augmentée (signe éventuel d'atteinte des reins), cholestérol augmenté (y compris LDL augmentés), fièvre, fatigue, prise de poids, déshydratation, claquage de muscle, tendinite, tuméfaction articulaire, entorse, sensations anormales, troubles du sommeil, congestion des sinus, essoufflement ou difficultés pour respirer, rougeurs cutanées, démangeaisons, infiltration graisseuse du foie, inflammation douloureuse des petites poches dans la paroi de votre intestin (diverticulite), infections virales, infections virales touchant l'intestin, certains types de cancers cutanés (non mélanomateux).

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : infection du sang (septicémie), lymphome (cancer des globules blancs), tuberculose disséminée affectant les os et autres organes, autres infections inhabituelles, infection articulaire, enzymes hépatiques augmentées dans le sang (signe de problèmes hépatiques), douleurs musculaires et articulaires.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : tuberculose affectant le cerveau et la moelle épinière, méningite, infection des tissus mous et des fascias.

En général, il a été observé moins d'effets indésirables lorsque XELJANZ a été utilisé seul plutôt qu'en association avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver XELJANZ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte de plaquettes, le flacon ou le carton. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que les comprimés comportent des signes visibles de détérioration (par exemple, s'ils sont cassés ou présentent une décoloration).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient XELJANZ

- La substance active est le tofacitinib.
- Chaque comprimé à libération prolongée de 11 mg contient 11 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).
- Les autres composants sont les suivants : sorbitol (E420) (voir rubrique 2 « XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée contient du sorbitol »), hydroxyéthylcellulose, copovidone, stéarate de magnésium, acétate de cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer rouge (E172), gomme laque (E904), hydroxyde d'ammonium (E527), propylène glycol (E1520) et oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente XELJANZ et contenu de l'emballage extérieur

XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée se présente sous forme de comprimés roses et ovales.

Les comprimés sont présentés en plaquettes contenant 7 comprimés. Chaque boîte contient 28 ou 91 comprimés.

Les comprimés sont également disponibles en flacons avec gel de silice déshydratant contenant 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient
XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable
tofacitinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, votre médecin vous remettra également une carte d'alerte patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant la prise de XELJANZ et pendant le traitement par XELJANZ. Conservez cette carte d'alerte patient sur vous.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que XELJANZ et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XELJANZ
3. Comment prendre XELJANZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver XELJANZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi de la solution buvable XELJANZ

1. Qu'est-ce que XELJANZ et dans quels cas est-il utilisé

XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable est un médicament qui contient la substance active tofacitinib.

XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable est utilisé dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active, une affection de longue durée entraînant principalement des douleurs et un gonflement au niveau de vos articulations, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable est également utilisé pour le traitement du rhumatisme psoriasique juvénile, une maladie inflammatoire des articulations souvent accompagnée de psoriasis, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable peut être utilisé en association avec le méthotrexate lorsque le traitement précédent de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou du rhumatisme psoriasique juvénile n'a pas été suffisant ou n'a pas été bien toléré. XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable peut également être administré seul dans les situations où le traitement par méthotrexate n'est pas toléré ou lorsque le traitement avec le méthotrexate n'est pas conseillé.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XELJANZ

Ne prenez jamais XELJANZ

- si vous êtes allergique au tofacitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez une infection sévère telle qu'une infection du sang ou une tuberculose active
- si vous avez appris que vous souffrez de problèmes hépatiques sévères, notamment une cirrhose (cicatrices au foie)

- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

En cas de doute concernant l'une des informations mentionnées ci-dessus, veuillez contacter votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre XELJANZ :

- si vous pensez que vous avez une infection ou des symptômes d'infection tels que fièvre, sudation, frissons, courbatures, toux, essoufflement, apparition de mucosités ou modification des mucosités, perte de poids, peau chaude, rouge ou douloureuse, ou plaques sur votre corps, déglutition difficile ou douloureuse, diarrhée ou douleurs à l'estomac, sensation de brûlure en urinant ou miction plus fréquente que la normale, sensation de fatigue extrême
- si vous avez une maladie qui augmente le risque de contracter une infection (par ex., diabète, VIH/SIDA ou un système immunitaire affaibli)
- si vous souffrez d'une infection quelle qu'elle soit, si vous recevez actuellement un traitement pour une infection, ou si vous souffrez d'infections récurrentes. Si vous ne vous sentez pas bien, signalez-le à votre médecin. XELJANZ peut réduire la capacité de votre organisme à répondre aux infections et peut aggraver une infection existante ou augmenter le risque de contracter une nouvelle infection
- si vous souffrez ou avez des antécédents de tuberculose ou si vous avez été en contact direct avec une personne qui souffre de cette maladie. Votre médecin vous fera effectuer des tests de dépistage de la tuberculose avant de débiter le traitement par XELJANZ et pourra répéter les tests au cours du traitement
- si vous avez une maladie pulmonaire chronique
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous avez ou avez déjà eu une hépatite B ou une hépatite C (des virus qui touchent le foie). Le virus peut être activé au cours du traitement par XELJANZ. Votre médecin peut effectuer des prises de sang pour recherche d'hépatite avant que vous ne débutiez le traitement par XELJANZ ainsi que pendant le traitement par XELJANZ
- si vous avez déjà eu tout type de cancer, et si vous êtes fumeur ou ancien fumeur. XELJANZ peut accroître le risque de survenue de certains cancers. Des cas de cancer des globules blancs, cancer du poumon et d'autres cancers (tels que cancer du sein, cancer de la peau, cancer de la prostate et cancer du pancréas) ont été rapportés chez des patients traités par XELJANZ. Si vous développez un cancer au cours de votre traitement par XELJANZ, votre médecin évaluera l'éventualité d'arrêter le traitement par XELJANZ
- si vous présentez un risque connu de fractures, par exemple si vous avez 65 ans ou plus, si vous êtes une femme ou si vous prenez des corticostéroïdes (par exemple, de la prednisone)
- des cas de cancer cutané non mélanomateux ont été observés chez des patients sous XELJANZ. Votre médecin peut vous recommander d'effectuer des examens réguliers de la peau pendant le traitement par XELJANZ. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement ou si des lésions existantes changent d'aspect, prévenez votre médecin.
- si vous avez eu une diverticulite (un type d'inflammation du côlon) ou des ulcères au niveau de l'estomac ou des intestins (voir rubrique 4)
- si vous avez des problèmes rénaux
- si vous prévoyez de vous faire vacciner, informez-en votre médecin. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés lors de la prise de XELJANZ. Avant de débiter le traitement par XELJANZ, tous vos vaccins recommandés doivent être à jour. Votre médecin décidera si vous devez être vacciné(e) contre le zona.
- si vous avez des problèmes cardiaques, une hypertension artérielle, un taux élevé de cholestérol, et également si vous êtes fumeur ou ancien fumeur.

Il a été rapporté que des patients traités par XELJANZ ont eu des caillots sanguins dans les poumons ou les veines. Votre médecin évaluera votre risque de développer des caillots sanguins dans les poumons ou les veines et déterminera si XELJANZ vous convient. Si vous avez déjà eu des problèmes de formation de caillots sanguins dans les poumons et les veines ou si vous présentez un risque accru d'en développer (par

exemple, vous avez une surcharge pondérale importante, si vous avez un cancer, des problèmes cardiaques, un diabète, si vous avez eu une crise cardiaque [au cours des 3 derniers mois], une intervention chirurgicale majeure récente, si vous utilisez des contraceptifs hormonaux ou un traitement hormonal substitutif, si vous ou vos proches parents présentez des troubles de la coagulation), ou si vous fumez ou êtes ancien fumeur, votre médecin pourra décider que XELJANZ n'est pas adapté à votre cas.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous souffrez d'essoufflement soudain ou de difficultés à respirer, de douleurs à la poitrine ou dans le haut du dos, de gonflement de la jambe ou du bras, de douleurs ou de sensibilité à la jambe, ou de rougeur ou de décoloration de la jambe ou du bras pendant le traitement par XELJANZ, car ces symptômes peuvent indiquer la présence de caillots dans les poumons ou les veines.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous observez des changements soudains de la vue (vision trouble, perte partielle ou complète de la vue), parce que cela peut être un signe de présence de caillot sanguin dans les yeux.

Des cas de patients traités avec XELJANZ qui ont eu un problème cardiaque, notamment une crise cardiaque, ont été observés. Votre médecin évaluera votre risque de développer un problème cardiaque et déterminera si XELJANZ est approprié pour vous. Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous présentez des signes et symptômes d'une crise cardiaque, notamment de fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou, au dos), un essoufflement, des sueurs froides, des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains.

Tests de surveillance supplémentaires

Votre médecin vous prescrira des analyses de sang avant que vous ne débutiez le traitement par XELJANZ et après 4 à 8 semaines de traitement, et tous les 3 mois par la suite, afin de savoir si votre taux de globules blancs est faible (neutrophiles ou lymphocytes), ou si votre taux de globules rouges est faible (anémie).

Vous ne devez pas recevoir XELJANZ si votre taux de globules blancs (neutrophiles ou lymphocytes) ou votre taux de globules rouges est trop faible. Si nécessaire, votre médecin peut interrompre votre traitement par XELJANZ afin de réduire le risque d'infection (taux de globules blancs) ou d'anémie (taux de globules rouges).

Votre médecin pourrait également vous prescrire d'autres examens, pour vérifier vos taux de cholestérol ou surveiller la santé de votre foie par exemple. Votre médecin devra vérifier vos taux de cholestérol 8 semaines après le début de votre traitement par XELJANZ. Votre médecin vous prescrira des tests hépatiques régulièrement.

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la solution buvable 1 mg/mL de tofacitinib n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

Patients asiatiques

Le risque de zona est majoré chez les patients japonais et coréens. Prévenez votre médecin si vous remarquez la présence de cloques douloureuses sur votre peau.

Il est possible que vous présentiez également un risque plus élevé de problèmes pulmonaires. Prévenez votre médecin si vous ressentez des difficultés pour respirer.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux patients âgés de moins de 2 ans.

Ce médicament contient du propylène glycol et doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 2 ans et plus et uniquement sur avis médical (voir « XELJANZ contient du propylène glycol »).

Autres médicaments et XELJANZ

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

Informez votre médecin si vous êtes diabétique ou si vous prenez des médicaments pour le traitement du diabète. Votre médecin pourra décider si vous avez besoin de moins de médicaments antidiabétiques pendant le traitement par le tofacitinib.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec XELJANZ. S'ils sont pris avec XELJANZ, ils pourraient altérer le taux de XELJANZ dans votre organisme, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de XELJANZ. Vous devez informer votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :

- certains antibiotiques comme la rifampicine, utilisés pour traiter les infections bactériennes
- le fluconazole, le kétoconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques

L'utilisation de XELJANZ n'est pas recommandée avec les médicaments déprimant votre système immunitaire y compris les thérapies biologiques ciblées (anticorps), telles que les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale, les antagonistes de l'interleukine-17, de l'interleukine-12/interleukine-23, les anti-intégrines et les immunosuppresseurs chimiques puissants y compris l'azathioprine, la mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus. La prise de XELJANZ en association avec ces médicaments pourrait augmenter le risque d'effets indésirables y compris l'infection.

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

Grossesse et allaitement

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par XELJANZ et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. XELJANZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par XELJANZ, veuillez le signaler immédiatement à votre médecin.

Si vous prenez XELJANZ et que vous allaitez, vous devez interrompre l'allaitement jusqu'à ce que vous discutiez avec votre médecin de l'éventualité d'arrêter le traitement par XELJANZ.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

XELJANZ n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

XELJANZ contient du propylène glycol

Ce médicament contient 2,39 mg de propylène glycol par mL de solution buvable.

XELJANZ contient du benzoate de sodium

Ce médicament contient 0,9 mg de benzoate de sodium par mL de solution buvable.

XELJANZ contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre XELJANZ

Ce médicament vous a été prescrit par un médecin spécialiste qui sait comment traiter votre maladie et qui assurera le suivi de votre traitement.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée chez les patients âgés de 2 ans et plus est basée sur les catégories de poids suivantes (voir tableau 1).

Tableau 1 : Dose de XELJANZ pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de RP juvénile âgés de deux ans et plus

Poids corporel (kg)	Schéma posologique
10 - < 20	3,2 mg (3,2 mL de solution buvable) deux fois par jour
20 - < 40	4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour
≥ 40	5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé pelliculé de 5 mg) deux fois par jour

Votre médecin peut être amené à réduire la dose si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux, ou si d'autres médicaments vous ont été prescrits. Votre médecin peut également être amené à interrompre le traitement de façon temporaire ou définitive si les analyses sanguines révèlent un faible taux de globules blancs ou de globules rouges.

Si vous souffrez d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou de rhumatisme psoriasique juvénile, votre médecin pourra vous faire passer de la solution buvable de 5 mL XELJANZ deux fois par jour à des comprimés pelliculés de 5 mg XELJANZ deux fois par jour.

XELJANZ est destiné à une administration orale. XELJANZ peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Essayez de prendre XELJANZ à la même heure chaque jour (une fois le matin et une fois le soir).

Si vous avez pris plus de XELJANZ que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable que vous n'auriez dû, informez-en **immédiatement** votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre XELJANZ

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle et poursuivez le traitement comme auparavant.

Si vous arrêtez de prendre XELJANZ

Vous ne devez pas arrêter de prendre XELJANZ sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains d'entre eux peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux.

Les effets indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique juvénile ont été cohérents avec ceux observés chez les patients adultes atteints de

polyarthrite rhumatoïde, à l'exception de certaines infections (grippe, pharyngite, sinusite, infection virale) et de troubles gastro-intestinaux ou généraux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre, maux de tête, toux), qui ont été plus fréquents dans la population pédiatrique atteinte d'arthrite juvénile idiopathique.

Effets indésirables graves éventuels

Dans de rares cas, l'infection peut engager le pronostic vital. Des cas de cancer du poumon, de cancer des globules blancs et de crise cardiaque ont été également observés.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Les signes d'infections graves (fréquents) incluent :

- fièvre et frissons
- toux
- cloques sur la peau
- douleurs de l'estomac
- maux de tête persistants

Les signes d'ulcères ou trous (perforations) au niveau de votre estomac (peu fréquents) incluent :

- fièvre
- douleurs de l'estomac ou abdominales
- présence de sang dans les selles
- changements inexplicables du transit intestinal

Les perforations au niveau de l'estomac ou des intestins surviennent le plus souvent chez les personnes qui prennent également des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes (par exemple, la prednisone).

Les signes de réactions allergiques (fréquence indéterminée) incluent :

- oppression thoracique
- respiration sifflante
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères
- gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge
- éruptions urticariennes (démangeaisons ou éruptions cutanées)

Les signes de caillots sanguins dans les poumons, les veines ou les yeux (peu fréquent : maladie thromboembolique veineuse) :

- essoufflement soudain ou difficultés à respirer
- douleurs à la poitrine ou dans le haut du dos
- gonflement de la jambe ou du bras
- douleur ou sensibilité à la jambe
- rougeur ou décoloration de la jambe ou du bras
- des changements soudains de la vue

Les signes d'une crise cardiaque (peu fréquents) incluent :

- des fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou, au dos)
- un essoufflement
- des sueurs froides
- des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains

D'autres effets indésirables observés au cours du traitement par XELJANZ sont listés ci-dessous.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : infection pulmonaire (pneumonie et bronchite), zona, infections du nez, de la gorge ou de la trachée (rhinopharyngite), grippe, sinusite, infection de la vessie (cystite), maux de gorge (pharyngite), enzymes musculaires augmentées dans le sang (signe de problèmes musculaires), maux de ventre (pouvant résulter d'une inflammation de la paroi de l'estomac), vomissements, diarrhée, nausées, indigestion, faible taux de globules blancs, faible taux de globules rouges (anémie), gonflement des pieds et des mains, maux de tête, pression artérielle élevée (hypertension), toux, éruption cutanée.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : cancer du poumon, tuberculose, infection rénale, infection cutanée, herpès ou boutons de fièvre (herpès labial), créatinine sanguine augmentée (signe éventuel d'atteinte des reins), cholestérol augmenté (y compris LDL augmentés), fièvre, fatigue, prise de poids, déshydratation, claquage de muscle, tendinite, tuméfaction articulaire, entorse, sensations anormales, troubles du sommeil, congestion des sinus, essoufflement ou difficultés pour respirer, rougeurs cutanées, démangeaisons, infiltration graisseuse du foie, inflammation douloureuse des petites poches dans la paroi de votre intestin (diverticulite), infections virales, infections virales touchant l'intestin, certains types de cancers cutanés (non mélanomateux).

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : infection du sang (septicémie), lymphome (cancer des globules blancs), tuberculose disséminée affectant les os et autres organes, autres infections inhabituelles, infection articulaire, enzymes hépatiques augmentées dans le sang (signe de problèmes hépatiques), douleurs musculaires et articulaires.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : tuberculose affectant le cerveau et la moelle épinière, méningite, infection des tissus mous et des fascias.

En général, il a été observé moins d'effets indésirables lorsque XELJANZ a été utilisé seul plutôt qu'en association avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver XELJANZ

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton ou le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans le flacon et l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Éliminer dans les 60 jours suivant la première ouverture.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution comporte des signes visibles de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient XELJANZ

- La substance active est le tofacitinib.
- Chaque mL contient 1 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib).
- Les autres composants sont les suivants : arôme de raisin [contenant du propylène glycol (E1520) (voir rubrique 2 « XELJANZ contient du propylène glycol »), de la glycérine (E422) et des arômes naturels], acide chlorhydrique, acide lactique (E270), eau purifiée, benzoate de sodium (E211) (voir rubrique 2 « XELJANZ contient du benzoate de sodium » et « XELJANZ contient du sodium »), sucralose (E955) et xylitol (E967).

Comment se présente XELJANZ et contenu de l'emballage extérieur

XELJANZ 1 mg/mL, solution buvable est une solution limpide, incolore.
La solution buvable de 1 mg/mL est fournie dans des flacons de 250 mL en PEHD de couleur blanche contenant 240 mL de solution. Chaque boîte contient un flacon en PEHD, un adaptateur de flacon à presser et une seringue pour administration orale avec graduations de 3,2 mL, 4 mL et 5 mL.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België /Belgique / Belgien

Luxembourg/Luxemburg

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

7. Mode d'emploi de la solution buvable XELJANZ

Lisez ce mode d'emploi avant de commencer à prendre la solution buvable XELJANZ. Il peut contenir de nouvelles informations.

Informations importantes sur la mesure de la solution buvable XELJANZ

Utilisez toujours la seringue pour administration orale fournie avec votre solution buvable XELJANZ pour mesurer et administrer la dose qui vous a été prescrite. En cas de doute, demandez à votre professionnel de santé ou à votre pharmacien de vous montrer comment mesurer la dose qui vous a été prescrite.

Comment dois-je conserver XELJANZ ?

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Éliminez le reste de la solution buvable XELJANZ après 60 jours.
Pour vous aider à vous souvenir du moment où vous devez éliminer votre flacon de XELJANZ, vous pouvez inscrire la date de la première utilisation sur la boîte et ci-dessous :

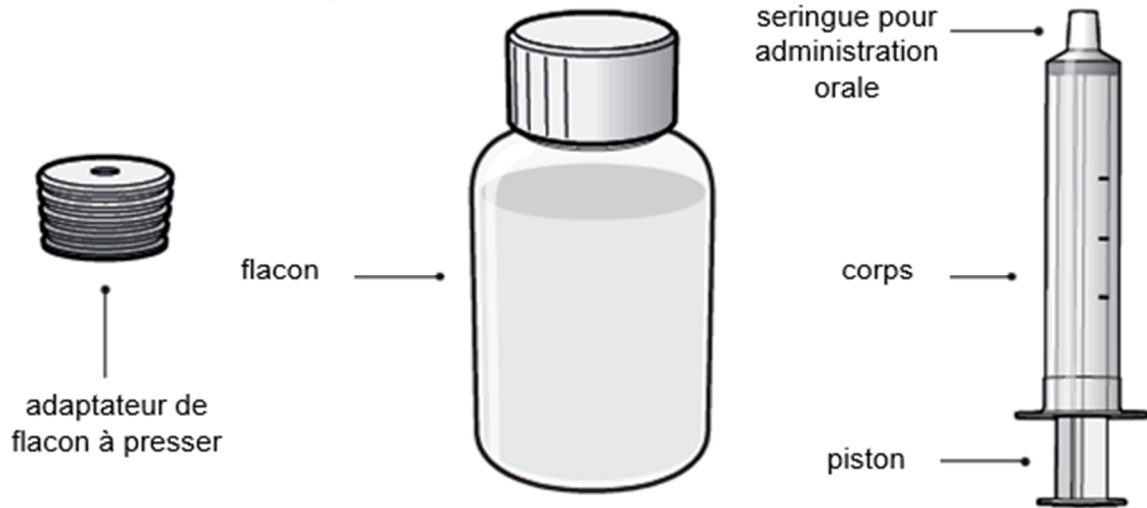
Date de première utilisation ____ / ____ / ____.

Avant chaque utilisation :

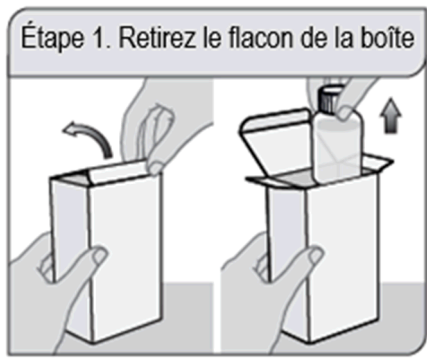
Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et placez les éléments de la boîte sur une surface propre et plane.

Chaque boîte de solution buvable XELJANZ contient

- 1 adaptateur de flacon à presser
- 1 flacon de solution buvable XELJANZ
- 1 seringue pour administration orale

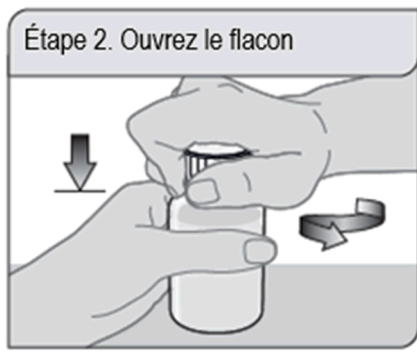


Étape 1. Retirez le flacon de la boîte



Retirez le flacon de solution buvable XELJANZ de la boîte.

Étape 2. Ouvrez le flacon

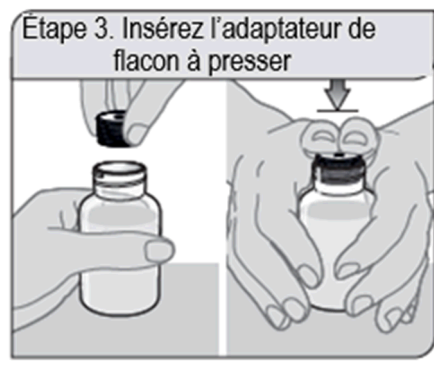


Ouvrez le flacon. Retirez le joint du haut du flacon (la première fois uniquement).

Ne jetez pas le bouchon sécurité enfant.

Remarque : il n'est **pas** nécessaire d'agiter le flacon avant utilisation.

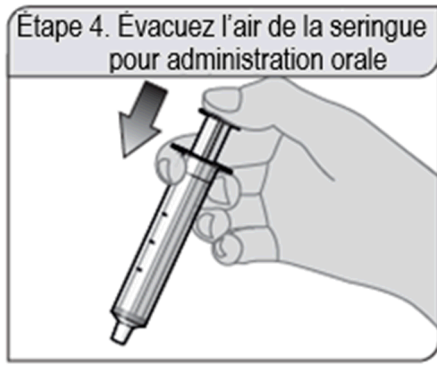
Étape 3. Insérez l'adaptateur de flacon à presser



Retirez l'adaptateur de flacon à presser et la seringue pour administration orale de l'emballage plastique. Le flacon étant posé sur une surface plane, enfoncez l'extrémité striée de l'adaptateur de flacon à l'aide de vos pouces jusqu'au goulot du flacon tout en tenant fermement ce dernier.

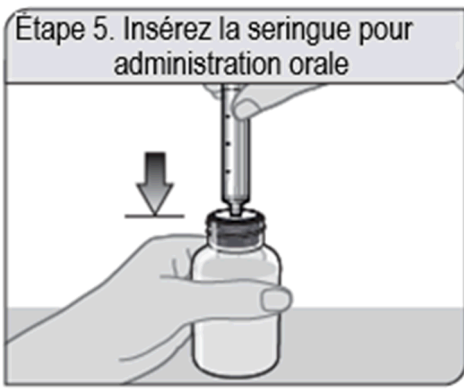
Remarque : ne retirez pas l'adaptateur de flacon à presser du flacon après son insertion.

Étape 4. Évacuez l'air de la seringue pour administration orale



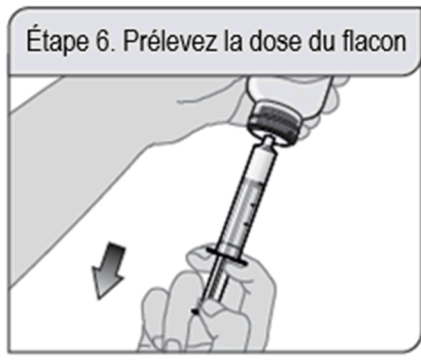
Poussez le piston de la seringue pour administration orale à fond jusqu'à l'extrémité du corps de la seringue pour évacuer l'excès d'air.

Étape 5. Insérez la seringue pour administration orale



Insérez la seringue pour administration orale dans le flacon vertical à travers l'ouverture de l'adaptateur de flacon à presser jusqu'à ce qu'elle soit fermement en place.

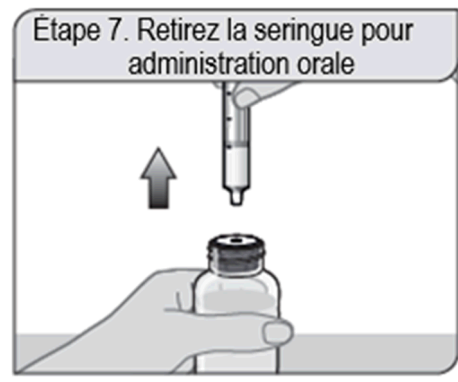
Étape 6. Prélevez la dose du flacon



Avec la seringue pour administration orale en place, retournez le flacon. Tirez sur le piston.

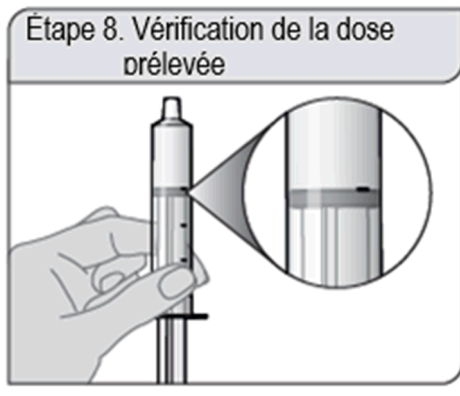
Si vous constatez la présence de bulles d'air dans la seringue pour administration orale, enfoncez complètement le piston pour vider la solution buvable dans le flacon. Prélevez ensuite la dose de solution buvable qui vous a été prescrite.

Étape 7. Retirez la seringue pour administration orale



Tournez le flacon à l'endroit et placez le flacon sur une surface plane. Retirez la seringue pour administration orale de l'adaptateur de flacon et du flacon en tirant droit vers le haut sur le corps de la seringue pour administration orale.

Étape 8. Vérification de la dose prélevée



Vérifiez que la dose correcte a été prélevée dans la seringue pour administration orale.

Si la dose n'est pas correcte, insérez fermement l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur de flacon. Enfoncez complètement le piston pour que la solution buvable s'écoule à nouveau dans le flacon. Répétez les étapes 6 et 7.

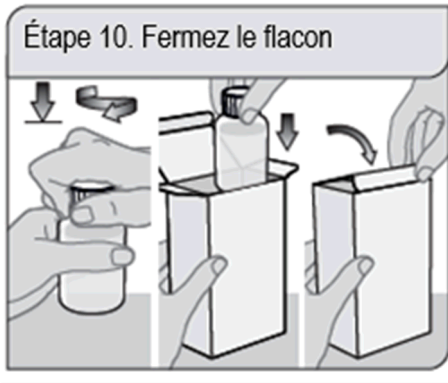
Étape 9. Administrez la dose de XELJANZ



Placez l'embout de la seringue pour administration orale à l'intérieur de la joue du patient.

Enfoncez lentement le piston sur toute sa longueur pour administrer tout le médicament contenu dans la seringue pour administration orale. Assurez-vous que le patient a le temps d'avaler le médicament.

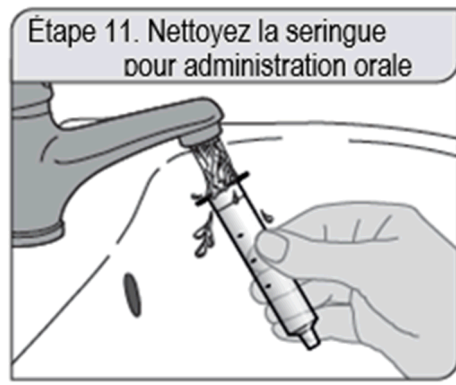
Étape 10. Fermez le flacon



Fermez hermétiquement le flacon en tournant le bouchon sécurité enfant dans le sens des aiguilles d'une montre, en laissant l'adaptateur de flacon à presser en place.

Remplacez le flacon dans la boîte et fermez la boîte pour protéger la solution buvable XELJANZ de la lumière.

Étape 11. Nettoyez la seringue pour administration orale



Retirez le piston du corps de la seringue en les écartant l'un de l'autre.

Rincez les deux éléments à l'eau après chaque utilisation.

Laissez sécher à l'air libre, puis remettez la seringue pour administration orale et la solution buvable dans la boîte.

Conservez la seringue pour administration orale avec la solution buvable XELJANZ.

Ne jetez pas la seringue pour administration orale.

ANNEXE IV
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

Conclusions scientifiques

Le 28 janvier 2022, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé à l'Agence d'émettre un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq et Xeljanz.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

La présente procédure de saisine concerne les inhibiteurs de JAK approuvés pour le traitement des troubles inflammatoires:

- Xeljanz (tofacitinib) polyarthrite rhumatoïde (PR), rhumatisme psoriasique (RP), spondylarthrite ankylosante (SA), rectocolite hémorragique (RCH) et arthrite juvénile idiopathique (AJI).
- Olumiant (baricitinib): PR, alopecie areata (AA) et dermatite atopique (DA)
- Cibinco (abrocitinib): DA
- Jyseleca (filgotinib): PR et RCH
- Rinvoq (upadacitinib): PR, RP, SA, spondylarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA), RCH et DA

Ces médicaments inhibent différentes isoformes de JAK, ce qui atténue la signalisation des interleukines et des interférons, entraînant une modulation de la réponse immunitaire et inflammatoire.

Le contexte de cette procédure de saisine est basé sur les données de l'étude ORAL Surveillance A3921133. Il s'agit d'une étude randomisée de phase 3b/4 qui évalue la sécurité du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport à un inhibiteur du TNF. L'étude est un engagement post-commercialisation visant à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires chez les sujets âgés de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé à une PR modérément ou sévèrement active.

Les résultats intermédiaires de l'étude ORAL Surveillance ont été évalués en 2019 dans le cadre d'une procédure de saisine au titre de l'article 20 (EMA/H/A-20/1485) et une analyse préliminaire des résultats finaux a été incluse dans la procédure de signal (EPITT 19382) qui s'est achevée en juin 2021. Le PRAC a conclu que le tofacitinib est associé à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) et qu'il existe un risque potentiel de mortalité accrue. Cela s'explique en partie par un taux de mortalité plus élevé dû à des infections graves pour le tofacitinib, un fait particulièrement évident chez les patients âgés de 65 ans et plus. En outre, une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) fut constatée dont un risque plus élevé de malignité avec le tofacitinib par rapport à un inhibiteur du TNF. Les informations sur le produit propres au tofacitinib ont été mises à jour en conséquence, ce qui n'est pas le cas des autres inhibiteurs de JAK.

Les résultats finaux de l'étude ORAL Surveillance achevée ont confirmé les résultats observés lors de l'analyse préliminaire. Aucune étude contrôlée randomisée n'a été menée avec les autres inhibiteurs de JAK pour évaluer spécifiquement les préoccupations en matière de sécurité dignes d'intérêt. Cependant, les résultats préliminaires sur le baricitinib issus de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 (B023) ont montré une augmentation du taux d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de TEV avec le baricitinib par rapport à un inhibiteur du TNF chez les patients atteints de PR. Une saisine relative à la sécurité a donc été lancée afin d'évaluer si les problèmes de sécurité liés aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs, à la TEV, aux infections graves, aux tumeurs malignes et à la mortalité observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec le tofacitinib sont un effet propre à la classe et

d'évaluer leur impact sur le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires chroniques.

Suite à l'évaluation des données mécanistiques actuellement disponibles, ainsi que des connaissances actuelles des profils de sécurité de ces substances, le PRAC a pris en considération les principaux événements de sécurité observés pendant le traitement par tofacitinib dans l'étude ORAL Surveillance comme des effets généraux propres à la classe des inhibiteurs de JAK. Ce point de vue a également été soutenu par le groupe d'experts ad hoc.

Il est reconnu que la mesure dans laquelle les données de l'étude ORAL Surveillance sur le tofacitinib en ce qui concerne les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, la TEV, les infections graves, les tumeurs malignes et la mortalité sont applicables à tous les inhibiteurs de JAK approuvés pour les maladies inflammatoires, dans l'ensemble des populations cibles, dépend également des similitudes des populations respectives, y compris de la présence de facteurs de risque pour la survenue des événements indésirables observés. Dans l'ensemble, la population de l'étude ORAL Surveillance est considérée comme suffisamment similaire aux populations couvertes par les indications de la PR et de la RP pour l'arthrite adulte, afin de permettre l'extrapolation des données. Les populations cibles des autres maladies rhumatismales et de la RCH sont considérées comme suffisamment similaires, en ce qui concerne les caractéristiques importantes de la maladie et les facteurs de risque de référence, pour que les données de l'étude ORAL Surveillance soient pertinentes.

Pour la population atteinte de DA, la prévalence des facteurs de risque (y compris l'âge et les comorbidités) est différente de celle d'une population atteinte de PR, ce qui s'explique principalement par un âge moins avancé et des différences spécifiques à la maladie. Les patients atteints de DA sont déjà affaiblis par leur maladie sous-jacente présentant un risque accru de comorbidités cardiovasculaires par rapport à la population générale (par exemple, Ivert et al., 2019), ce qui étaye l'extrapolation des résultats de l'étude ORAL Surveillance pour les patients atteints de PR à ceux atteints de DA. En ce qui concerne le traitement de l'AA sévère, le PRAC a reconnu que ce groupe de patients présente généralement moins de facteurs de risque pour les principaux résultats graves en matière de sécurité que les patients atteints de PR, par exemple, étant donné qu'ils ne sont au moins pas associés à la maladie sous-jacente.

Néanmoins, comme l'a également souligné le groupe d'experts ad hoc, si un patient présente des facteurs de risque dans l'une des indications autorisées, il serait également exposé aux risques liés aux résultats en matière de sécurité qui font l'objet de cet examen. Les inhibiteurs de JAK sont utilisés pour des indications nécessitant un traitement chronique, exposant potentiellement les patients sans facteurs de risque pendant des périodes prolongées. Ainsi, même une légère augmentation du risque absolu d'événements indésirables graves peut être cliniquement pertinente. Ces risques sont surveillés et seront davantage caractérisés dans les études de sécurité post-autorisation en cours.

Par conséquent, étant donné que les événements de sécurité sont considérés comme des effets propres à la classe et que les facteurs de risque pour ces événements peuvent apparaître dans les populations traitées par n'importe lequel des inhibiteurs de JAK, le PRAC a conclu que ces préoccupations importantes en matière de sécurité sont pertinentes pour toutes les indications approuvées, y compris pour les populations DA et AA.

Examen de l'impact des effets propres à la classe sur le rapport bénéfice/risque de tous les inhibiteurs de JAK

En ce qui concerne les bénéfices des inhibiteurs de JAK, aucune nouvelle donnée n'est apparue dans le cadre de cet examen. Il est important de noter que, d'une manière générale, leurs bénéfices semblent également cliniquement pertinents pour les sujets ne répondant pas respectivement à un traitement anti-TNF (dans les indications non dermatologiques) ou à un précédent traitement anti-DA systémique.

Dans la mesure où les données de l'étude ORAL Surveillance suggèrent que les risques pour les principaux résultats de sécurité augmentent avec la dose, il est recommandé de réviser les recommandations posologiques actuelles (rubrique 4.2 du RCP) pour tous les produits, afin de réduire la dose chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV ou de malignité et chez les patients âgés de 65 ans et plus, selon le cas.

Les mises en garde et précautions particulières (rubrique 4.4 du RCP) ont été mises à jour pour tous les médicaments afin de les aligner sur les recommandations actuelles d'utilisation du tofacitinib fondées sur l'étude ORAL Surveillance. Actuellement, il est recommandé de n'utiliser le tofacitinib que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans, chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs, et chez les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une utilisation prudente est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque connus de TEV.

Le groupe d'experts ad hoc a également recommandé de renforcer la mise en garde existante pour le Xeljanz afin d'indiquer que le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque et âgés de plus de 50 ans, conformément aux critères d'inclusion de l'étude ORAL Surveillance. Cependant, les patients présentant des facteurs de risque similaires à ceux inclus dans l'étude ORAL Surveillance sont déjà visés par la mise en garde existante relative au tofacitinib, comme indiqué ci-dessus.

Les mises en garde recommandées au cours de cet examen comprenaient toujours certaines mises à jour de la mise en garde existante pour le tofacitinib:

- La mise en garde relative aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs est mise à jour pour inclure *les antécédents de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques* en tant que facteur de risque, comme le confirme une analyse post-hoc de l'étude ORAL Surveillance.
- Les mises en garde relatives aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs et aux tumeurs malignes ont été mises à jour pour indiquer que les facteurs de risque s'appliquent aux fumeurs *de longue date*, conformément à la longue durée de tabagisme chez les patients de l'étude ORAL Surveillance.
- Une mortalité toutes causes confondues est ajoutée, ce qui représente un risque pour les patients âgés de 65 ans et plus.
- Les facteurs de risque de TEV ont été mis à jour pour exclure les chevauchements avec la malignité et les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, afin d'éviter les informations discordantes dans les mises en garde, étant donné que différentes recommandations sont émises.

Afin de souligner spécifiquement les considérations les plus importantes pour les prescripteurs avant et pendant l'utilisation de ces inhibiteurs de JAK, le PRAC a recommandé l'ajout d'une mise en garde en encadré dans la rubrique 4.4 du RCP, afin d'indiquer les groupes de patients chez lesquels les inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés que si aucun autre traitement n'est disponible.

L'impact des problèmes de sécurité identifiés dans l'étude ORAL Surveillance pour toutes les indications approuvées pour les inhibiteurs de JAK en cours d'examen a été pris en compte. Le PRAC a reconnu le fait que, comme l'a également souligné le groupe d'experts ad hoc, la population de l'étude ORAL Surveillance constitue une population à haut risque de maladies CV qui n'incluait pas les personnes présentant un faible risque de maladies CV, sur la base des critères d'inclusion. Cette population enrichie sur le plan du risque de maladies CV avait une durée moyenne de la maladie PR de plus de 10 ans (Ytterberg et al. 2022), ce qui pourrait, à de nombreux égards, différer des populations de l'UE concernées par les indications des inhibiteurs de JAK approuvés. Le PRAC a également noté que l'ampleur des risques absolus observés dans l'étude ORAL Surveillance est probablement plus faible dans les

populations présentant un risque de base plus faible. La principale difficulté consiste à estimer l'ampleur des risques absolus dans différents groupes de patients présentant un risque de base plus faible, ainsi que les caractéristiques de la maladie, afin d'évaluer ces risques par rapport aux bénéfices observés/attendus et de déterminer des mesures d'atténuation des risques proportionnées. Pour cette évaluation, certaines orientations peuvent être tirées de l'analyse post-hoc des sous-groupes dans l'étude ORAL Surveillance, mais il existe également des incertitudes découlant, par exemple, du degré de généralisation des données de l'étude ORAL Surveillance à toutes les populations concernées par les indications des inhibiteurs de JAK approuvés.

Compte tenu de toutes les données disponibles et de l'avis du groupe d'experts ad hoc, le PRAC a estimé qu'une approche visant à plus de précision et à se concentrer sur des facteurs de risque individuels facilement identifiables, au lieu de limiter l'utilisation dans les populations cibles respectives, est l'option privilégiée pour conserver un rapport bénéfice/risque positif sans priver les patients présentant un faible risque d'événements indésirables d'une option de traitement efficace. Par conséquent, le PRAC a recommandé d'insérer des mises en garde applicables aux patients présentant certains facteurs de risque dans la rubrique 4.4 du RCP de *tous* les inhibiteurs de JAK approuvés afin d'aider les prescripteurs dans leur évaluation des bénéfices et des risques pour chaque patient.

Pour tous les médicaments, le PRAC a également recommandé la mise à jour des éléments clés du matériel éducatif existant conformément aux mesures de minimisation des risques recommandées au cours de cette procédure, la mise à jour des études de sécurité post-autorisation existantes pour surveiller les nouveaux risques identifiés et la mise à jour des études d'utilisation du médicament existantes, ou le lancement de nouvelles études, si aucune n'est en cours pour évaluer l'efficacité des nouvelles mesures de minimisation des risques recommandées. Le PRAC a pris note de la recommandation du groupe d'experts ad hoc d'envisager des activités de pharmacovigilance supplémentaires. Toutefois, le PRAC n'a pas jugé ces activités supplémentaires nécessaires, étant donné qu'un certain nombre d'études de sécurité post-autorisation sont en cours pour les 5 inhibiteurs de JAK. Le PRAC a convenu qu'une communication directe aux professionnels de santé devrait être transmise aux professionnels de santé afin de les informer sur les mesures de minimisation des risques recommandées.

Examen du rapport bénéfice/risque de chaque inhibiteur de JAK

Cibinco (abrocitinib)

Cibinco a récemment été approuvé pour le traitement de la DA. En ce qui concerne le bénéfice, l'abrocitinib s'est avéré efficace pour le traitement de la DA, tant dans les études en monothérapie que dans les études en association. Les effets observés chez les patients ayant reçu au préalable un traitement immunosuppresseur systémique étaient cohérents avec les résultats obtenus dans la population globale de l'étude. La prévention à long terme de la poussée de DA a été obtenue chez une majorité de patients ayant reçu le traitement d'induction-entretien. Le médicament est actuellement approuvé avec une posologie permettant d'utiliser 200 mg en dose quotidienne en tant que traitement d'induction, dans le but de parvenir rapidement à un contrôle de la maladie, suivi d'une réduction de la dose à la dose efficace la plus faible pour le traitement d'entretien chez la plupart des patients. Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée pour les patients âgés de 65 ans et plus, et il y a une indication aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP concernant d'autres groupes de patients qui peuvent bénéficier d'une dose initiale de 100 mg.

En ce qui concerne les risques établis, les données de sécurité à long terme disponibles sont limitées. Néanmoins, les événements thromboemboliques, y compris l'embolie pulmonaire, sont déjà répertoriés comme étant des effets indésirables peu fréquents. En outre, le zona, y compris le zona ophtalmique (fréquent), et la pneumonie (peu fréquente) sont déjà mentionnés parmi les effets indésirables. En ce qui concerne les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, bien que les données actuellement disponibles ne soient pas encore suffisantes pour une conclusion finale, il existe une tendance concernant la dépendance à la dose et une occurrence plus élevée que dans le bras comparatif dans les études.

Compte tenu des résultats de l'étude ORAL Surveillance, qui montrent que des risques accrus pour certaines des principales préoccupations en matière de sécurité ne sont apparus qu'après plus de 2 ans de traitement, il existe des incertitudes quant à la sécurité à long terme de l'abrocitinib. Néanmoins, étant donné que les résultats de cette étude sont considérés comme pertinents pour toutes les substances couvertes par la présente saisine, les principaux résultats sont considérés comme des préoccupations en matière de sécurité également pour l'abrocitinib. Par conséquent, des mises à jour des informations sur le produit ont été recommandées par le PRAC, en vue d'insérer des mises en garde dans l'ensemble de la classe des inhibiteurs de JAK. D'autres révisions des mises en garde relatives aux tumeurs malignes et à la TEV (rubrique 4.4 du RCP) ont également été effectuées à la suite de l'examen des données spécifiques à l'abrocitinib au cours de cette procédure.

En outre, étant donné que les données de l'étude ORAL Surveillance suggèrent que les risques pour les principaux résultats de sécurité relatifs aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs, à la TEV et à la malignité augmentent avec la dose, le PRAC a recommandé de mettre à jour la posologie (rubrique 4.2 du RCP) afin de recommander une dose initiale de 100 mg chez les patients présentant des risques plus élevés de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité et il a recommandé que l'utilisation d'une dose de 200 mg puisse être envisagée chez les patients qui tireraient le plus de bénéfices d'une dose plus élevée, c'est-à-dire ceux présentant une charge de morbidité élevée, mais pas un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV et de malignité ou les patients présentant une réponse inadéquate à la dose de 100 mg. La dose doit être réduite à 100 mg une fois par jour dès que le contrôle de la maladie est atteint. En outre, le PRAC a recommandé l'utilisation de 100 mg une fois par jour chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Jyseleca (filgotinib)

En ce qui concerne le bénéfice établi du filgotinib, les données disponibles confirment que le filgotinib est un traitement efficace de la **PR** et de la **RCH**. En outre, les données globales présentées par le titulaire de l'AMM confirment que pour les patients atteints de PR ou de RCH, qui n'ont pas obtenu de réponse thérapeutique à un inhibiteur du TNF, l'utilisation du filgotinib pourrait tout de même être bénéfique. La dose actuellement recommandée pour Jyseleca est de 200 mg une fois par jour, une dose initiale de 100 mg étant recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Dans l'ensemble, les principaux résultats en matière de sécurité de l'étude ORAL Surveillance concernant un risque accru de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, d'infections graves et de malignité avec le tofacitinib (par rapport à un inhibiteur du TNF) sont considérés comme des effets propres à la classe pertinents pour tous les inhibiteurs de JAK dans leurs indications approuvées, et la rubrique 4.4 du RCP est mise à jour pour appliquer les mises en garde de classe. En outre, la rubrique 4.8 du RCP est mise à jour à la suite de l'examen de données spécifiques au filgotinib au cours de cette procédure, afin d'ajouter la septicémie comme effet indésirable (fréquence: peu fréquent).

Dans la mesure où les données de l'étude ORAL Surveillance suggèrent que les risques d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV et de malignité augmentent avec la dose, le PRAC a recommandé l'utilisation de 100 mg une fois par jour pour le traitement de la PR et pour le traitement d'entretien de la RCH, chez les patients présentant un risque accru de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de malignité et chez les patients âgés de 65 ans et plus. La dose peut être portée à 200 mg une fois par jour en cas de contrôle insuffisant de la maladie. Pour un traitement à long terme, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible.

Olumiant (baricitinib)

En ce qui concerne les bénéfices établis du baricitinib, les données disponibles confirment que le baricitinib est un traitement efficace dans ses indications approuvées.

En ce qui concerne la **DA**, le rapport bénéfice/risque du baricitinib a été jugé positif chez les patients traités par thérapie systémique (ciclosporine) avant le baricitinib, sur la base d'études cliniques. Le dupilumab était le deuxième traitement systémique approuvé disponible au moment de la demande du baricitinib. Aucune étude de comparaison directe avec la ciclosporine ou le dupilumab n'a été réalisée. En ce qui concerne l'efficacité chez les patients atteints de DA traités par thérapie systémique avant le baricitinib, le programme de développement incluait des patients qui sont candidats à une thérapie systémique uniquement. Dans l'ensemble de données de All BARI AD, 51 % des patients ont reçu un traitement antérieur, et une étude a été réalisée chez des patients précédemment traités par la ciclosporine. Dans cette étude, la proportion de patients atteignant l'EASI75 à la semaine 16 était significativement plus élevée que dans le groupe placebo et les résultats secondaires étayaient ces constatations. Les effets ont duré au moins 52 semaines.

En ce qui concerne l'**AA**, deux études principales portant sur 1 200 adultes atteints d'alopecie areata sévère ont montré que le baricitinib était efficace pour réduire la perte de cheveux par rapport au placebo. Dans ces études, après 36 semaines de traitement, l'étendue de la perte des cheveux est passée de plus de 50 % à moins de 20 % des cheveux chez 34 % des participants prenant 4 mg d'Olumiant et chez 20 % des participants prenant 2 mg d'Olumiant, par rapport à 4 % des participants sous placebo.

La principale source de comparaison de la sécurité entre le baricitinib et un inhibiteur du TNF provient actuellement de l'étude observationnelle B023 sur la **PR**, qui suggère un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (IRR 0,92 ; 1,27-2,91) et de TEV (IRR 1,34 ; 0,84-2,14) pour le baricitinib par rapport à un inhibiteur du TNF. Ce risque plus élevé de TEV a également été constaté dans un essai clinique comparant directement le baricitinib et un inhibiteur du TNF. La TEV est un effet indésirable déjà mentionnée/connu pour le baricitinib et est incluse dans les informations sur le produit. En

outre, les risques accrus d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de TEV observés semblent cohérents entre le tofacitinib et le baricitinib et, compte tenu de l'effet supposé propre à la classe des inhibiteurs de JAK, les principaux résultats en matière de sécurité de l'étude ORAL Surveillance sont également considérés comme pertinents pour le baricitinib. Enfin, des données montrent que le baricitinib a également un effet cliniquement pertinent chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à l'adalimumab (inhibiteur du TNF).

Dans l'ensemble, les principaux résultats en matière de sécurité de l'étude ORAL Surveillance [risque accru de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, d'infections graves et de malignité (à l'exclusion des CCNM) avec le tofacitinib par rapport à un inhibiteur du TNF] sont considérés comme des effets propres à la classe de tous les inhibiteurs de JAK. En outre, les données d'études cliniques disponibles sur le baricitinib montrent des tendances d'augmentation de l'incidence de certains événements indésirables présentant un intérêt également avec le baricitinib. Par conséquent, le PRAC a recommandé la mise à jour des informations sur le produit afin d'insérer des mises en garde dans l'ensemble de la classe des inhibiteurs de JAK, et de les appliquer à toutes les indications du baricitinib, y compris l'indication d'AA.

Étant donné que les données de l'étude ORAL Surveillance suggèrent que les risques pour les principaux résultats de sécurité relatifs aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs, à la TEV et à la malignité augmentent avec la dose, la recommandation actuelle d'utiliser la dose de 2 mg chez les patients âgés de 75 ans ou plus est mise à jour en vue de recommander l'utilisation d'une dose plus faible de 2 mg une fois par jour chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité. Une dose de 4 mg une fois par jour peut être envisagée en cas de réponse inadéquate.

Rinvoq (upadacitinib)

Le bénéfice global du traitement par l'upadacitinib est considéré comme inchangé par la procédure actuelle et donc cohérent avec la présentation des données d'efficacité dans la rubrique 5.1 du RCP approuvé. Les données présentées par le titulaire de l'AMM confirment également les bénéfices de l'upadacitinib chez les patients atteints de PR, de RP et de SA qui n'avaient pas obtenu de réponse thérapeutique aux inhibiteurs du TNF.

En ce qui concerne la **DA**, l'upadacitinib a une efficacité cliniquement pertinente, avec un délai d'apparition court, et est administré par voie orale. En outre, la sécurité à long terme de l'upadacitinib n'est actuellement pas établie, ce qui constitue une incertitude supplémentaire.

Pour les indications récemment approuvées, c'est-à-dire pour la RCH et la nr-axSpA, le profil de sécurité et les préoccupations concernant le rapport bénéfice/risque sont cohérents avec ceux des autres indications approuvées.

Comme l'a conclu le présent examen, les principaux résultats en matière de sécurité relatifs aux données de l'étude ORAL Surveillance sont considérés comme des effets propres à la classe de tous les inhibiteurs de JAK. En outre, les données d'études cliniques disponibles sur l'upadacitinib confirment qu'il s'agit là des principales préoccupations en matière de sécurité. Par conséquent, des mises à jour des informations sur le produit ont été recommandées par le PRAC, en vue d'insérer des mises en garde dans l'ensemble de la classe des inhibiteurs de JAK. D'autres révisions de la formulation des mises en garde concernant les infections graves et la malignité dans les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP ont été effectuées après examen des données spécifiques à l'upadacitinib, afin d'ajouter la septicémie (fréquence: peu fréquente) et le CCNM (fréquence: fréquent) en tant qu'effets indésirables.

Compte tenu de la dépendance à la dose des événements de sécurité liés aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs, à la TEV et à la malignité observés dans l'étude ORAL Surveillance qui sont considérés comme pertinents pour la classe des inhibiteurs de JAK, le PRAC a recommandé de mettre à jour la posologie (rubrique 4.2 du RCP) de Rinvoq afin de recommander, dans le cadre du traitement de la DA et du traitement d'entretien de la RCH, l'utilisation de 15 mg une fois par jour chez les patients présentant des facteurs de risque de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité. Une dose de 30 mg une fois par jour peut être envisagée chez les patients qui tireraient le plus de bénéfices d'une dose plus élevée, c'est-à-dire ceux présentant une charge de morbidité élevée, mais pas un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité, ou les patients présentant une réponse inadéquate à 15 mg. La dose efficace la plus faible pendant le traitement d'entretien dans les deux contextes est également recommandée.

Xeljanz (tofacitinib)

En ce qui concerne les bénéfices établis du tofacitinib, les données disponibles confirment que le tofacitinib est un traitement efficace dans ses indications approuvées. Le titulaire de l'AMM a désormais également confirmé l'efficacité du tofacitinib chez des patients précédemment traités par inhibiteur du TNF.

Les résultats finaux de l'étude ORAL Surveillance (A3921133) montrent une incidence accrue des principaux risques pour la sécurité, qui sont des effets indésirables connus du tofacitinib, notamment les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, les IM, la TEV, la malignité et le décès, le CCNM et les infections graves chez les patients traités par tofacitinib comparativement à un inhibiteur du TNF, et ce schéma a été observé pour les deux doses approuvées de tofacitinib (c'est-à-dire 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour). Une dépendance à la dose a été observée pour plusieurs résultats de sécurité, avec des risques accrus de mortalité toutes causes confondues, d'événements thromboemboliques et d'infections graves avec le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport au tofacitinib 5 mg deux fois par jour et à un inhibiteur du TNF.

Le RCP du tofacitinib est mis à jour pour inclure les résultats finaux de l'étude ORAL Surveillance dans les rubriques 4.8 et 5.1 du RCP.

La mise en garde existante sur la TEV, les tumeurs malignes et les événements cardiovasculaires indésirables majeurs dans la rubrique du RCP est mise à jour comme décrit ci-dessus.

En outre, le PRAC a recommandé de mettre à jour la recommandation posologique relative à la dose d'entretien de 10 mg deux fois par jour chez les patients atteints de RCH dans la rubrique 4.2 du RCP, afin de l'aligner sur les mises en garde relatives aux événements cardiovasculaires indésirables majeurs et aux tumeurs malignes dans la rubrique 4.4 du RCP.

Globalement, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq et Xeljanz reste positif, sous réserve de modifications des informations sur le produit et de la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques recommandées par le PRAC.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit,

- Le PRAC a pris en considération la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance pour les inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires. Les médicaments concernés sont Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq et Xeljanz.
- Le PRAC a examiné la totalité des données soumises au cours de la saisine concernant les risques d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), de thromboembolie veineuse (TEV), de malignité, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues. Il s'agissait notamment des réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché par écrit et lors d'explications orales, ainsi que des résultats d'une réunion d'un groupe d'experts ad hoc.
- Le PRAC a conclu que, sur la base des données actuellement disponibles, le risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV, de malignité, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues observé dans l'étude ORAL Surveillance avec le tofacitinib par comparaison avec les inhibiteurs du TNF est considéré comme un effet propre à la classe pour les inhibiteurs de JAK. Le PRAC a également conclu que ces résultats de sécurité observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde s'appliquent à toutes les indications approuvées pour les inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires chroniques. Toutefois, l'ampleur de l'absolu dépend du risque de fond pour les populations respectives.
- Afin de minimiser ces risques, le PRAC a recommandé l'insertion de mises en garde pour tous les inhibiteurs de JAK ayant fait l'objet de cet examen, selon lesquelles ces médicaments ne doivent être utilisés que chez les patients âgés de 65 ans et plus, fumeurs de longue date actuels ou passés, ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, ou ayant d'autres facteurs de risque de malignité (par exemple, des facteurs de risque de malignité actuels ou passés), si aucune alternative de traitement appropriée n'est disponible. Une utilisation prudente est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque connus de TEV, autres que ceux énumérés ci-dessus.
- Le PRAC a recommandé de réviser les recommandations posologiques actuelles afin de réduire la dose chez certains groupes de patients présentant des facteurs de risque, étant donné que l'apparition d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de TEV, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues a été observée en fonction de la dose.

- Pour Cibinco, une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité, avec la possibilité d'une augmentation de la dose en cas de réponse inadéquate. La dose la plus faible est recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus.
 - Pour Jyseleca, dans le traitement de la PR et dans le traitement d'entretien de la RCH, une dose plus faible est recommandée chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité et chez les patients âgés de 65 ans et plus, avec la possibilité d'une augmentation de la dose en cas de réponse inadéquate.
 - Pour Olumiant, une dose plus faible est recommandée chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de malignité, chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les patients ayant des antécédents d'infections chroniques et récurrentes, une augmentation de la dose étant possible en cas de réponse inadéquate.
 - Pour Rinvoq, dans le traitement de la DA et le traitement d'entretien de la RCH, une dose plus faible est recommandée chez les patients présentant un risque plus élevé de TEV, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de malignité et chez les patients âgés de 65 ans et plus, avec la possibilité d'une augmentation de la dose en cas de réponse inadéquate.
 - Pour Xeljanz, la dose élevée n'est plus recommandée pour le traitement des patients atteints de rectocolite hémorragique présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et de malignité, sauf s'il n'existe pas d'autre traitement approprié disponible.
- Sur la base des données cliniques présentées, le PRAC a recommandé d'inclure de nouveaux effets indésirables pour Jyseleca, avec l'ajout de la septicémie (fréquence: peu fréquent), et pour Rinvoq, avec l'ajout de la septicémie (fréquence: peu fréquent) et du cancer de la peau non malin (fréquence: fréquent).
 - Le PRAC a recommandé une mise à jour des éléments clés du matériel éducatif en conséquence.
 - Le PRAC a recommandé des mises à jour des plans de gestion des risques, y compris des études sur l'utilisation du médicament en conséquence.
 - Le PRAC a également convenu d'une communication directe aux professionnels de santé, ainsi que d'un calendrier indiquant sa diffusion.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Cibinco, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq et Xeljanz

- est favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques décrites ci-dessus.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.