

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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 de 5 mg contient du citrate de tofacitinib, équivalant 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 de 10 mg contient du citrate de tofacitinib, équivalant 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).

Tofacitinib 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.

Tofacitinib 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 avec du 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*). 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).

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).

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 administrée deux fois par jour.

Ajustement posologique

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

Rectocolite hémorragique

La dose recommandée est de 10 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'induction pendant 8 semaines et de 5 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'entretien.

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.

Pour certains patients, comme ceux chez qui un traitement antérieur par un antagoniste du facteur de nécrose tumorale (TNF) a échoué, il faut envisager la poursuite de l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien afin de conserver le bénéfice thérapeutique (voir rubrique 5.1).

Les patients présentant une diminution de la réponse sous traitement d'entretien avec tofacitinib 5 mg administré deux fois par jour peuvent bénéficier d'une augmentation posologique avec tofacitinib 10 mg administré deux fois par jour.

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).

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 1, 2 et 3 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 1 : 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 | <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 jusqu'à ce que la NAL soit supérieure à 750.</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 présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm³.

Tableau 2 : 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 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 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 3 : 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 médicamenteuses

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 rubriques 4.4 et 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.
- La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour.

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.

Insuffisance hépatique

Tableau 4 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique

| Insuffisance hépatique | Classification | Ajustement posologique |
|-------------------------------|------------------------|--|
| 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 5 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

| Insuffisance rénale | Clairance de la créatinine | Ajustement posologique |
|----------------------------|-----------------------------------|---|
| Légère | 50-80 ml/min | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Modérée | 30-49 ml/min | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Sévère | < 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 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.

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).

Tofacitinib 10 mg deux fois par jour est contre-indiqué chez les patients présentant un ou plusieurs des critères suivants :

- Utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif
- Insuffisance cardiaque
- Antécédent thromboembolique veineux, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
- Trouble héréditaire de la coagulation
- Tumeur maligne
- Patients devant subir une chirurgie majeure

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

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. 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).

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 au cours des études cliniques avec tofacitinib. 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 essais cliniques. Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques avant l'initiation du traitement avec tofacitinib.

Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives

Les risques et les bénéfices du traitement avec tofacitinib doivent être pris en compte avant d'initier un traitement chez des patients ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux (CCNM) traité, ou au moment de poursuivre le traitement avec tofacitinib chez des patients qui développent une tumeur maligne. Il est possible que tofacitinib altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Des lymphomes ont été observés chez des patients traités avec tofacitinib. Les patients atteints de PR, notamment ceux présentant une forme hautement active de la maladie pourraient présenter un risque

accru (jusqu'à plusieurs fois) de développer un lymphome par rapport à la population générale. L'effet de tofacitinib sur le développement des lymphomes est incertain.

D'autres tumeurs malignes ont été observées au cours des études cliniques et lors de la période post-commercialisation, telles que cancer du poumon, cancer du sein, mélanome, cancer de la prostate et cancer du pancréas (liste non exhaustive).

L'effet de tofacitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.

Cancer cutané non mélanomateux

Des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM) ont été rapportés chez des patients traités avec tofacitinib. Le risque de CCNM peut être supérieur chez les patients traités avec tofacitinib 10 mg deux fois par jour que chez les patients traités par 5 mg deux fois par jour. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour les patients présentant un risque accru de cancer cutané (voir tableau 6 de la rubrique 4.8).

Embolie pulmonaire

Des cas d'embolie pulmonaire (EP) ont été observés chez des patients recevant tofacitinib dans des études cliniques et des rapports post-commercialisation. Tofacitinib à la dose de 10 mg deux fois par jour est contre-indiqué chez les patients présentant un risque élevé d'embolie pulmonaire (voir aussi la rubrique 4.3). Les facteurs de risque additionnels qui devraient être pris en compte pour déterminer le risque d'embolie pulmonaire sont : l'âge avancé, l'obésité, le tabagisme et l'immobilisation.

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 essais 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 essais 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.

Risque cardiovasculaire

Les patients atteints de PR et de RP présentent un risque accru de troubles cardiovasculaires. Les facteurs de risque des patients traités avec tofacitinib (par ex., hypertension, hyperlipidémie) doivent être pris en charge dans le cadre des soins habituels.

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 post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse 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.

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.

Lactose

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

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

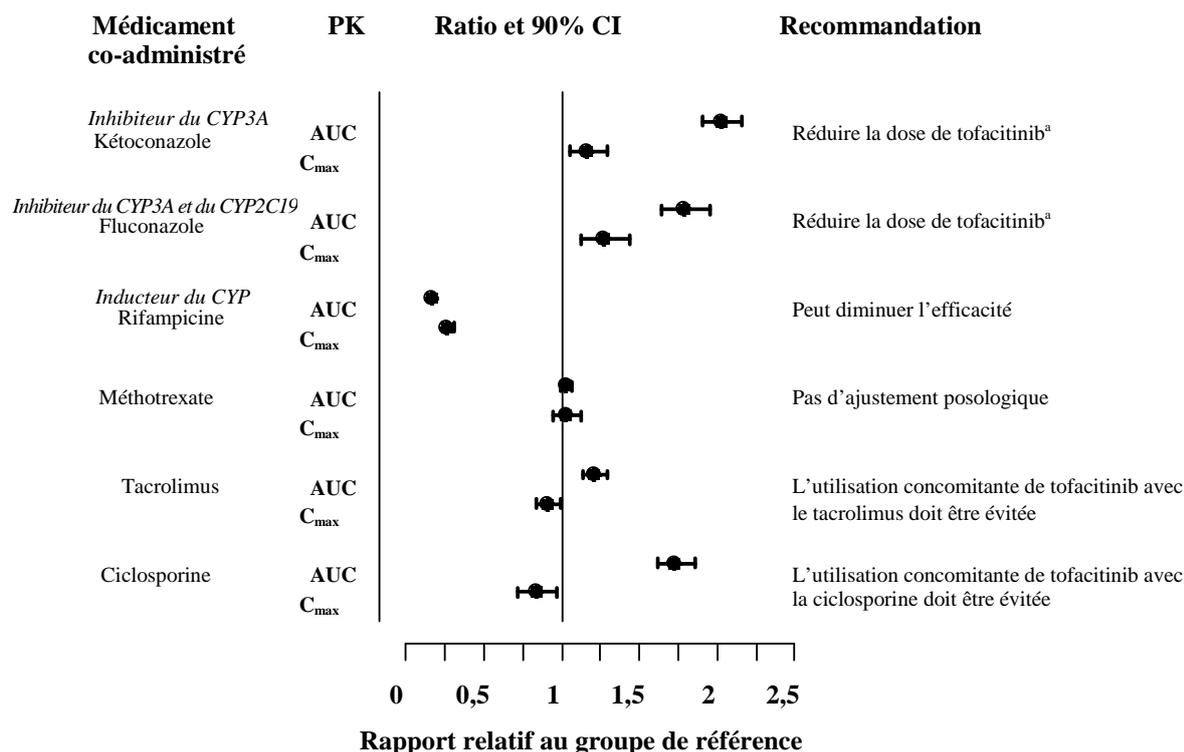
Potentiel d'effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (PK) de tofacitinib

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.

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 qu'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). Les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, infections des voies urinaires, diverticulite et appendicite. Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosse, candidose œsophagienne, zona multimétamérique, 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 essais cliniques contrôlés, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, diarrhée, nausées et hypertension (voir Tableau 6, Effets indésirables [EIs] basés sur toutes les études quelle que soit leur durée).

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, étaient le zona et la pneumonie.

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.

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 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 6 : 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 Fasciite Fasciite nécrosante Bactériémie Bactériémie à staphylocoque Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonie à pneumocoque Pneumonie bactérienne Encéphalite Infection mycobactérienne atypique Infection à cytomégalovirus Arthrite bactérienne | Tuberculose du système nerveux central Méningite à cryptocoque Infection à complexe <i>Mycobacterium avium</i> | |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | | Cancer cutané non mélanomateux | | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Anémie | Leucopénie Lymphopénie Neutropénie | | | |
| Affections du système immunitaire | | | | | Hypersensibilité médicamenteuse* Angioœdème* Urticaire* |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Dyslipidémie Hyperlipidémie Déshydratation | | | |

| 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 psychiatriques | | Insomnie | | | |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Paresthésies | | | |
| Affections vasculaires | Hypertension | | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux | Dyspnée Congestion des sinus | | | |
| Affections gastro-intestinales | Douleurs abdominales Vomissements Diarrhée Nausées Gastrite Dyspepsie | | | | |
| Affections hépatobiliaires | | Stéatose hépatique | | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Éruption cutanée | Érythème Prurit | | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgie | Douleur musculo-squelettique Tuméfaction articulaire Tendinite | | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fièvre Œdème périphérique Fatigue | | | | |
| Investigations | Créatine phosphokinase sanguine augmentée | Enzymes hépatiques augmentées Transaminases augmentées Exploration fonctionnelle hépatique anormale Gamma-glutamyl transférase 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 d'interventions | | Entorse d'un ligament Claquage de muscle | | | |

* données issues des notifications spontanées

Description de certains effets indésirables

Infections

Polyarthrite rhumatoïde

Au cours des études cliniques contrôlées de Phase III, 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 III 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.

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).

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). Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections chez la population âgée en général, des précautions doivent être prises lors du traitement des personnes âgées (voir rubrique 4.4).

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 100 cellules/mm³, ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona (voir rubrique 4.4).

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.

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 III 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 3x 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 III 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 3x 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 III 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 3x 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 3x 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 3x 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 3x 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 3x 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 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 essais cliniques contrôlés 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 un essai clinique contrôlé sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de l'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statine.

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 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.

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'un essai clinique contrôlé mené 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 (Zostavax®) 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 clinique et tolérance

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la tolérance 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 7 fournit des informations concernant le schéma des études et les caractéristiques de la population.

Tableau 7 : Essais cliniques de Phase III 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 8. 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 la race 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 8 : 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** |
| | 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 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 9.

Table 9 : 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 10, 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 10 : 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 11.

Tableau 11 : 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 patient 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 évaluée 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 7 ans sont également apportées à partir de données issues d'une étude en cours et d'une étude en ouvert de suivi à long terme clôturée.

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la sécurité 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 a3 mois par rapport à l'inclusion.

L'étude PsAI (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. A 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 PsAI (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. A 3 mois, les patients randomisés pour recevoir le placebo 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 traités jusqu'au 6^{ème} mois.

Signes et symptômes

A 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 12.

Tableau 12 : 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

| | 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 | |
| Groupe de traitement | 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 % | - | - |
| Δ LEI ^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 | - | - |
| Δ DSS ^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 : SCA = surface corporelle atteinte ; Δ LEI = variation de l'indice de Leeds pour l'enthésite (*Leeds Enthesitis Index*) par rapport à l'inclusion ; Δ DSS = 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 .

A 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 la race, 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 tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le placebo, respectivement, ont atteint le seuil d'MDA. Néanmoins, 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 13).

Tableau 13 : 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.

A 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 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 $\leq 0,05$).

Rectocolite hémorragique

L'efficacité et la sécurité 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 14 fournit des informations supplémentaires concernant le plan de l'étude concernée et les caractéristiques de la population.

Tableau 14 : Études cliniques de Phase III 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 15.

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 15 : 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 16).

Tableau 16. 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 17.

Tableau 17 : 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 \leq 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 \geq 3 points et \geq 30 %, avec une diminution conjointe du sous-score des saignements rectaux \geq 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 18). 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 18 : 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)

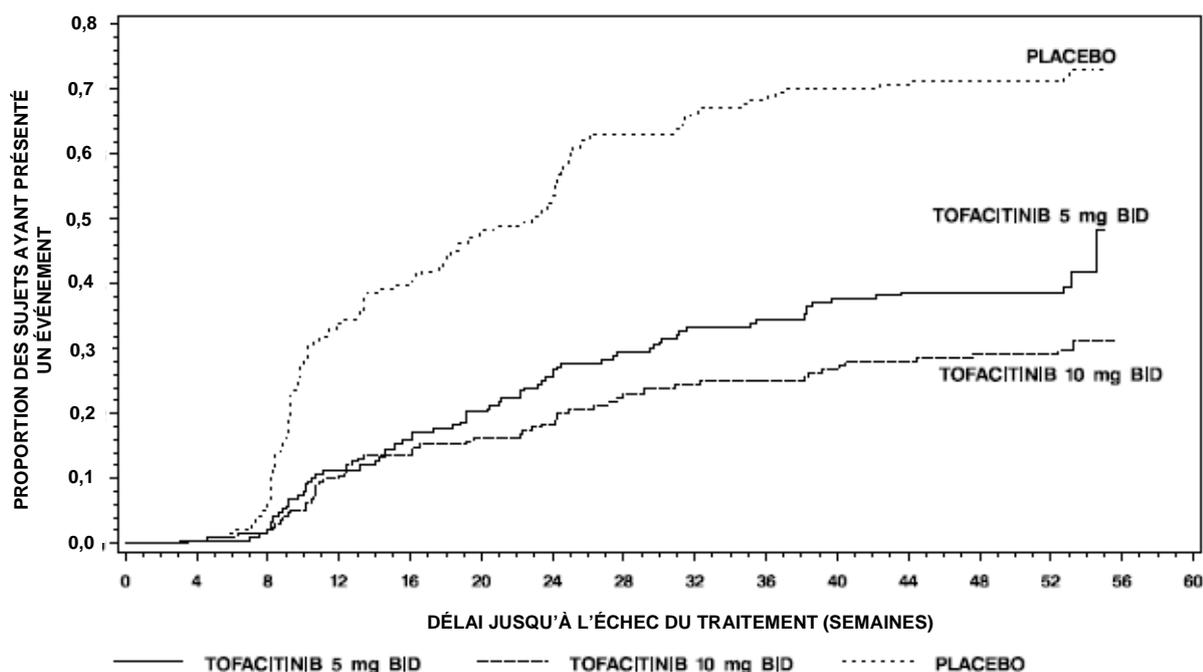
| Critère d'évaluation | Placebo N = 198 | Tofacitinib 5 mg deux fois par jour N = 198 | Tofacitinib 10 mg deux fois par jour N = 197 |
|--|--------------------|--|---|
| Rémission^a | | | |
| Avec échec antérieur d'un inhibiteur du TNF | 10/89 (11,2 %) | 20/83 (24,1 %) | 34/93 (36,6 %) |
| Sans échec 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 \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).
- 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 les indications arthrite juvénile idiopathique et rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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 essais 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. 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 d'UGTs (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). *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, et 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

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 ou d'une RCH modérée à sévère 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 essais 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 essais 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.

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 aux 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 de 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.

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 (E1518)
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

3 ans.

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/ou la plaquette 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 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 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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 mars 2017

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

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 (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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 bénéfice/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.

L'objectif principal du programme est d'accroître la sensibilisation aux risques du produit, notamment en ce qui concerne les infections graves, le zona, la tuberculose (TB) et autres infections opportunistes, les tumeurs malignes, 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 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 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 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 et BIODABASER, les registres RCH et l'importance de contribuer à ceux-ci

- **La liste de contrôle pour le prescripteur** doit contenir les éléments clés suivants :
 - Les listes des tests à effectuer lors de l'examen initial du patient
 - Le schéma de vaccination à réaliser avant le traitement
 - 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
 - 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 les infections, le zona, la tuberculose (TB) et autres infections opportunistes, les tumeurs malignes, 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 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 quand contacter un professionnel de santé : infections, réactivation du zona, 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, exposition accrue à XELJANZ lorsqu'il est associé à des inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2C19, 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 site internet centralisé** doit contenir :
 - Le matériel éducatif 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

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

Contient du lactose.

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 PELLICULÉS 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

Contient du lactose.

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

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

Contient du lactose.

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 PELLICULÉS 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

Contient du lactose.

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

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 :

B. NOTICE

Notice : Information du patient
XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés
XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés
tofacitinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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 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

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 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 du méthotrexate pour traiter les patients adultes souffrant de rhumatisme psoriasique actif.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin. XELJANZ est utilisé 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.

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

Ne prenez jamais XELJANZ 10 mg deux fois par jour si vous êtes dans un des cas suivants :

- vous prenez des contraceptifs hormonaux combinés ou un traitement hormonal substitutif
- vous avez une insuffisance cardiaque (ou votre cœur ne fonctionne pas aussi bien qu'il devrait)
- vous avez des caillots sanguins dans les veines
- vous avez un cancer
- vous allez avoir ou avez récemment eu une chirurgie majeure

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. XELJANZ peut accroître le risque de survenue de certains cancers. Des cas de lymphome et d'autres cancers (tels que cancer du poumon, cancer du sein, mélanome, 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 êtes à haut risque de développer un cancer de la peau, votre médecin peut vous recommander d'effectuer des examens réguliers de la peau au cours de votre traitement par XELJANZ
 - 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 ou un taux élevé de cholestérol.

Il a été rapporté que des patients traités par XELJANZ ont eu des caillots sanguins. Parlez-en à votre médecin si vous fumez. Il/elle évaluera également votre poids, votre âge ou un problème de mobilité pouvant influencer sur le risque de développer des caillots sanguins.

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 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.

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.

XELJANZ peut être utilisé en association avec le méthotrexate ou parfois seul, s'il est utilisé pour traiter une polyarthrite rhumatoïde. En général, moins d'effets indésirables ont été observés lorsque XELJANZ a été utilisé seul pour traiter une polyarthrite rhumatoïde.

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 (pris par voie orale) contenant l'une des substances actives suivantes :

- certains antibiotiques comme la clarithromycine et la rifampicine, utilisés pour traiter les infections bactériennes
- le fluconazole, le kétoconazole, le clotrimazole, l'itraconazole et le voriconazole, 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 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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

XELJANZ contient du lactose

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés contient environ 59 mg de lactose dans chaque comprimé et XELJANZ 10 mg, comprimés pelliculés contient environ 119 mg de lactose dans chaque comprimé. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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. 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.

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 de poursuivre l'administration de 10 mg deux fois par jour. Votre médecin vous indiquera si cela s'applique à votre cas.
- Si la poursuite de l'administration de XELJANZ 5 mg deux fois par jour ne fonctionne pas chez vous, votre médecin peut décider d'augmenter la dose à 10 mg deux fois par jour.
- Si votre traitement a été interrompu, votre médecin peut décider de le reprendre.

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

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.

Effets indésirables graves éventuels

Dans de rares cas, l'infection peut engager le pronostic vital.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Les signes d'infections graves (fréquents) :

- fièvre et frissons
- toux
- cloques sur la peau
- douleurs de l'estomac
- maux de tête persistants

Les signes de réactions allergiques (rares) :

- 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 problèmes d'estomac (peu fréquent: ulcères ou perforations au niveau de votre estomac ou vos intestins) :

- 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).

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, entorse, faible taux de globules rouges (anémie), fièvre, fatigue, 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) : tuberculose, infection rénale, infection cutanée, herpès ou boutons de fièvre (herpès labial), faible taux de globules blancs, enzymes hépatiques augmentées dans le sang (signe de problèmes hépatiques), créatinine sanguine augmentée (signe éventuel d'atteinte des reins), cholestérol augmenté, prise de poids, déshydratation, claquage de muscle, douleurs musculaires et articulaires, tendinite, tuméfaction articulaire, 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), tuberculose disséminée affectant les os et autres organes, autres infections inhabituelles, infection articulaire.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : tuberculose affectant le cerveau et la moelle épinière, méningite.

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 l'étiquette. 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), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 6cP (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, et triacétine (E1518).

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), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 6cP (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, triacétine (E1518), 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, comprimé pelliculé se présente sous forme de comprimé blanc et rond.

XELJANZ 10 mg, comprimé pelliculé se présente sous forme de comprimé bleu et rond.

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

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

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

Pfizer S.A. / N.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : + 35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal, 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 Innovations AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <MM/AAAA> ou <mois/AAAA>.

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