

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr SANDOZ TOFACITINIB**  
comprimés de tofacitinib  
comprimés dosés à 5 mg et à 10 mg de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib),  
pour la voie orale

Immunosuppresseur sélectif

Sandoz Canada Inc.  
110 Rue de Lauzon  
Boucherville, Quebec, Canada  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :  
16 septembre, 2024

Date de révision :  
16 septembre, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 262537

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable au moment de l'approbation.

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	7
4.4 Administration .....	11
4.5 Dose oubliée .....	11
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>11</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>12</b>
7.1 Populations particulières .....	23
7.1.1 Femmes enceintes .....	23
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	23
7.1.3 Enfants .....	23
7.1.4 Personnes âgées .....	23
7.1.5 Patients d'origine asiatique .....	24
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>24</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	24
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	25
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques .....	40

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	42
	Effets.....	47
8.5	indésirables observés après la commercialisation .....	47
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>47</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	47
9.4	Interactions médicament-médicament .....	48
9.5	Interactions médicament-aliment .....	53
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	53
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	53
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>53</b>
10.1	Mode d'action .....	53
10.2	Pharmacodynamie.....	53
10.3	Pharmacocinétique.....	54
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>60</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>60</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>61</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>61</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>61</b>
14.1	Études cliniques, par indication.....	61
	Polyarthrite rhumatoïde.....	61
	Arthrite psoriasique.....	71
	Spondylarthrite ankylosante.....	77
	Colite ulcéreuse .....	79
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	85
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>86</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>86</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>100</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>101</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

Sandoz Tofacitinib (tofacitinib), pris en association avec du méthotrexate (MTX), est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou sévère qui ont eu une réponse insatisfaisante au MTX et à un traitement par au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM).

En cas d'intolérance au MTX ou à d'autres ARMM, les médecins peuvent envisager l'utilisation de Sandoz Tofacitinib (tofacitinib) en monothérapie.

#### **Arthrite psoriasique**

Sandoz Tofacitinib (tofacitinib), pris en association avec du méthotrexate (MTX) ou un autre antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) synthétique classique, est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de l'arthrite psoriasique chez les adultes atteints d'arthrite psoriasique évolutive qui ont eu une réponse insatisfaisante à un traitement antérieur par un ARMM.

#### **Spondylarthrite ankylosante**

Sandoz Tofacitinib (tofacitinib) est indiqué chez les adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui ont eu une réponse insatisfaisante à un traitement antérieur par un ARMM biologique ou pour qui ce type de traitement est déconseillé.

#### **Colite ulcéreuse**

Sandoz Tofacitinib (tofacitinib) est indiqué pour le traitement de la colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère chez les adultes qui ont eu une réponse insatisfaisante, une perte de la réponse ou une intolérance au traitement classique de la colite ulcéreuse ou à un inhibiteur du TNF- $\alpha$ .

#### **Limites de l'utilisation**

Il ne faut pas utiliser Sandoz Tofacitinib en association avec d'autres inhibiteurs de Janus kinases (JAK) ni avec des immunomodulateurs biologiques (p. ex., des ARMM biologiques) ou des immunosuppresseurs puissants, comme l'azathioprine et la cyclosporine.

##### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'usage pédiatrique.**

## 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées donnent à penser que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge. La fréquence des effets indésirables (y compris infections graves, mortalité de toutes causes, manifestations cardiovasculaires, cancers, cancer de la peau non mélanique, perforations du tube digestif, pneumopathie interstitielle, thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle) chez les sujets âgés de 65 ans ou plus traités par tofacitinib a été supérieure à celle notée chez les personnes de moins de 65 ans. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite des personnes âgées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Tofacitinib (tofacitinib) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au tofacitinib, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- pendant la grossesse et l'allaitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

## 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

### Mises en garde et précautions importantes

#### INFECTIONS GRAVES

Les patients traités par Sandoz Tofacitinib (tofacitinib) sont exposés à un risque accru de contracter une infection grave qui peut nécessiter une hospitalisation ou même causer la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). La plupart des patients qui ont contracté une telle infection prenaient un immunosuppresseur comme le méthotrexate ou un corticostéroïde en même temps que tofacitinib.

En cas d'infection grave, il faut interrompre le traitement par Sandoz Tofacitinib jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Les infections signalées comprennent :

- Une tuberculose évolutive, pouvant se présenter sous forme disséminée ou extrapulmonaire. Les patients doivent subir un test de dépistage de la tuberculose latente avant et pendant le traitement par Sandoz Tofacitinib. En cas d'infection latente, il faut la traiter avant d'amorcer le traitement par Sandoz Tofacitinib.

- Des infections fongiques envahissantes, incluant la cryptococcose et la pneumocystose. Chez les patients ayant contracté une infection fongique envahissante, l'infection peut se présenter sous forme disséminée plutôt que localisée.
- Des infections bactériennes ou virales et d'autres infections provoquées par des agents pathogènes opportunistes.

Le traitement par Sandoz Tofacitinib ne doit pas être entrepris en présence d'une infection évolutive, qu'elle soit chronique ou localisée.

Pendant et après le traitement par Sandoz Tofacitinib, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter tout signe ou symptôme d'infection, notamment en vue de déceler la présence d'une tuberculose chez les patients dont les résultats aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente effectuées avant le traitement se sont révélés négatifs (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **CANCERS**

Des cas de lymphome et d'autres cancers ont été observés chez des patients traités par tofacitinib. Des cas de trouble lymphoprolifératif consécutif à une transplantation et associé au virus Epstein-Barr ont été observés à une fréquence plus élevée chez les greffés rénaux traités par tofacitinib qui prenaient en concomitance des médicaments immunosuppresseurs. On a observé une incidence accrue de cancers, dont des cancers du poumon, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant 50 ans ou plus et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire (CV) qui étaient traités par le tofacitinib, comparativement aux patients traités par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Il faut administrer Sandoz Tofacitinib avec prudence aux patients âgés, aux patients qui sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs et aux patients qui présentent d'autres facteurs de risque de cancer (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **THROMBOSE**

Une fréquence accrue de mortalité de toutes causes et de thrombose, y compris l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde et la thrombose artérielle, a été observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant au moins un facteur de risque CV qui ont reçu tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. comparativement à ceux qui ont reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ou un inhibiteur du TNF. Bon nombre de ces manifestations étaient graves, et certaines d'entre elles ont causé la mort. Sandoz Tofacitinib ne doit pas être administré aux patients exposés à un risque de thrombose. Arrêter l'administration de Sandoz Tofacitinib et évaluer promptement les patients ayant des symptômes de thrombose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, la dose efficace la plus faible possible de Sandoz Tofacitinib doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible pour obtenir ou maintenir une réponse thérapeutique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES GRAVES

Des manifestations cardiovasculaires graves, dont des infarctus du myocarde non mortels, ont été observées plus fréquemment avec le tofacitinib qu'avec les inhibiteurs du TNF chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui avaient 50 ans ou plus et au moins un autre facteur de risque CV (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Il faut administrer Sandoz Tofacitinib avec prudence aux patients âgés, aux patients qui sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs et aux patients qui présentent d'autres facteurs de risque CV (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Il faut éviter d'utiliser Sandoz Tofacitinib en association avec d'autres immunosuppresseurs puissants à action générale. On n'a pas étudié l'utilisation combinée du tofacitinib et d'immunosuppresseurs puissants ou d'ARMM biologiques (antagonistes du facteur de nécrose tumorale [TNF], antagonistes du récepteur de l'interleukine 1 [IL-1R], antagonistes de l'IL-6R, anticorps monoclonaux anti-CD20, antagonistes de l'IL-17, antagonistes des IL-12/IL-23 et modulateurs sélectifs de la costimulation) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite psoriasique ou de colite ulcéreuse. Une immunosuppression additionnelle risque de se produire lorsque Sandoz Tofacitinib est administré en concomitance avec des immunosuppresseurs puissants (p. ex., azathioprine, tacrolimus, cyclosporine).
- Le traitement par Sandoz Tofacitinib ne doit pas être amorcé chez les patients présentant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) inférieur à  $1 \times 10^9$  cellules/L, un taux d'hémoglobine (Hb)  $< 90$  g/dL ou un nombre de lymphocytes inférieur à  $0,5 \times 10^9$  cellules/L (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Sandoz Tofacitinib est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Polyarthrite rhumatoïde

Sandoz Tofacitinib est destiné à être employé en association avec le méthotrexate.

En cas d'intolérance au méthotrexate et à un traitement par au moins un ARMM, on peut envisager l'utilisation de Sandoz Tofacitinib en monothérapie.

La dose recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 2 f.p.j.

L'administration de Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. n'est pas recommandée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### Arthrite psoriasique

La posologie recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 2 f.p.j., en association avec le MTX ou un autre ARMM synthétique classique.

L'administration de Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. n'est pas recommandée dans le traitement de l'arthrite psoriasique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombose](#)).

### Spondylarthrite ankylosante

La posologie recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 2 f.p.j.

L'administration de Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. n'est pas recommandée dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombose](#)).

### Colite ulcéreuse

La posologie recommandée est de 10 mg 2 f.p.j. par voie orale pour le traitement d'induction pendant au moins 8 semaines et de 5 mg 2 f.p.j. pour le traitement d'entretien.

Selon la réponse thérapeutique, certains patients peuvent prendre 10 mg 2 f.p.j. pour le traitement d'entretien. Cependant, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible possible pour le traitement d'entretien afin de réduire au minimum les effets indésirables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le traitement d'induction par Sandoz Tofacitinib doit être abandonné chez les patients qui ne présentent pas de bienfaits thérapeutiques adéquats à la 16<sup>e</sup> semaine.

Chez les patients ayant répondu au traitement par Sandoz Tofacitinib, la dose de corticostéroïdes peut être réduite et/ou retirée prudemment conformément au traitement de référence.

### Interruption temporaire ou définitive du traitement en raison d'infections graves ou de cytopénies

- Si un patient contracte une infection grave, l'utilisation de Sandoz Tofacitinib doit être évitée tant et aussi longtemps que l'infection n'est pas maîtrisée.
- L'interruption de la dose est recommandée afin de prendre en charge l'anémie, la lymphopénie et la neutropénie de la manière décrite dans le tableau 1 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 1. Épreuves de laboratoire et recommandations relatives au réglage posologique

Paramètre	Valeur de laboratoire	Recommandation
Hémoglobine	Diminution < 20 g/L et taux ≥ 90 g/L	Maintenir la dose
	Diminution ≥ 20 g/L ou taux < 80 g/L (confirmé par un nouveau test)	Interrompre l'administration de Sandoz Tofacitinib jusqu'à ce que les valeurs d'hémoglobine se soient normalisées (taux supérieur à 80 g/L)
Nombre	>1 x 10 <sup>9</sup> cellules/L	Maintenir la dose



Paramètre	Valeur de laboratoire	Recommandation
absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN)	0.5-1 x 10 <sup>9</sup> cellules/L	<p>Dans le cas de diminutions persistantes des valeurs dans ces limites, arrêter ou réduire l'administration de Sandoz Tofacitinib jusqu'à ce que le NAN soit &gt; 1x 10<sup>9</sup> cellules/L.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pour les patients recevant Sandoz Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., interrompre le traitement par Sandoz Tofacitinib. Lorsque le NAN est &gt; 1 x 10<sup>9</sup> cellules/L, reprendre le traitement par Sandoz Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.</li> </ul> <p>Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pour les patients recevant Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., réduire la posologie de Sandoz Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. Lorsque le NAN est &gt; 1 x 10<sup>9</sup> cellules/L, reprendre le traitement par Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. selon la réponse clinique.</li> </ul>
	<0.5 x 10 <sup>9</sup> cellules/L (confirmé par un nouveau test)	Arrêter l'administration de Sandoz Tofacitinib
Nombre absolu de lymphocytes	≥ 0.5 x 10 <sup>9</sup> cellules/L	Maintenir la dose
	< 0.5 x 10 <sup>9</sup> cellules/L (confirmé par un nouveau test)	Arrêter l'administration de Sandoz Tofacitinib

#### Modification de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ou en raison d'interactions médicamenteuses

- Sandoz Tofacitinib doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min) ou sévère (ClCr ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min) (y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, qu'ils soient hémodialysés ou non). Les réglages posologiques sont indiqués au tableau 2.
  - Chez les patients hémodialysés, la dose doit être administrée après chaque séance de dialyse les jours d'hémodialyse. Si une dose a été prise avant la séance de dialyse, il n'est pas recommandé d'administrer des doses supplémentaires après la dialyse.
  - Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose doit rester réduite même après l'hémodialyse.

- Sandoz Tofacitinib doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Les réglages posologiques sont indiqués au tableau 2.
- Il est recommandé d'ajuster la dose de Sandoz Tofacitinib en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la CYP, comme l'illustre le tableau 3.
- L'administration concomitante d'inducteurs puissants de la CYP3A4 et de Sandoz Tofacitinib n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., la rifampine) et de Sandoz Tofacitinib peut entraîner la perte ou la réduction de la réponse clinique à Sandoz Tofacitinib (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

**Tableau 2. Réglages posologiques de Sandoz Tofacitinib recommandés chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique**

		Sandoz Tofacitinib	
Dose indiquée (fonction rénale/hépatique normale)		5 mg 2 f.p.j.	10 mg 2 f.p.j.
Réglage posologique	Insuffisance rénale modérée (CLCr $\geq$ 30 et < 60 mL/min)	5 mg 1 f.p.j.	5 mg 2 f.p.j.
	Insuffisance rénale sévère (CLCr $\geq$ 15 et < 30 mL/min)		
	Insuffisance hépatique modérée		
	Insuffisance hépatique sévère	Emploi contre-indiqué	Emploi contre-indiqué

**Tableau 3 : Réglages posologiques de Sandoz Tofacitinib recommandés chez les patients qui reçoivent des modificateurs de la CYP**

		Sandoz Tofacitinib	
Dose indiquée		5 mg 2 f.p.j.	5 mg 2 f.p.j.
Réglage posologique	Patients qui reçoivent : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole), ou</li> <li>• Un inhibiteur modéré de la CYP3A4 et un inhibiteur puissant de la CYP2C19 (p. ex., fluconazole)</li> </ul>	5 mg 1 f.p.j.	5 mg 2 f.p.j.
	Patients qui reçoivent : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un inducteur puissant de la CYP3A4 (p. ex., rifampine)</li> </ul>	Emploi non recommandé	Emploi non recommandé

## Populations particulières

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour un usage pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité et l'efficacité du tofacitinib chez les nouveau-nés aux enfants âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, Sandoz Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez cette population de patients. (voir [1.1 Enfants](#), [7.1.3 Enfants](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **4.4 Administration**

Sandoz Tofacitinib se prend par voie orale, avec ou sans nourriture.

### **4.5 Dose oubliée**

Dans le cas d'une dose oubliée, prendre la dose suivante à l'heure prévue.

## **5 SURDOSAGE**

Il n'existe pas de données sur le surdosage de tofacitinib. On ne connaît aucun antidote spécifique de tofacitinib. Le traitement doit être symptomatique et de soutien. En cas de surdose, il est recommandé de surveiller l'état du patient afin de déceler les signes et les symptômes d'effets indésirables. Les patients qui présentent des réactions indésirables doivent recevoir le traitement approprié.

Les données pharmacocinétiques relatives à l'administration de doses, incluant une dose unique, allant jusqu'à 100 mg chez des volontaires en santé indiquent que plus de 95 % de la dose administrée devrait être éliminée en l'espace de 24 heures.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	<u>Sandoz Tofacitinib</u> Comprimés à 5 mg (sous forme de citrate de tofacitinib)	Le comprimé contient : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

		L'enrobage contient : hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, dioxyde de titane, triacétine.
	Comprimés à 10 mg (sous forme de citrate de tofacitinib)	Le comprimé contient : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.  L'enrobage contient : bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium, hypromellose, carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, macrogol, dioxyde de titane et triacétine.

### Sandoz Tofacitinib

**Les comprimés à 5 mg** de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib) sont blancs à blanc cassé, ronds, pelliculés, portant l'inscription « 115 » gravée sur une face et « LP » sur l'autre face. Les comprimés sont offerts dans des flacons de polyéthylène de haute densité contenant un dessiccateur, munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants et renfermant 60 ou 180 comprimés pelliculés.

**Les comprimés à 10 mg** de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib) sont bleu clair à bleu, ronds, pelliculés, portant l'inscription « 117 » gravée sur une face et « LP » sur l'autre face. Les comprimés sont offerts dans des flacons de polyéthylène de haute densité contenant un dessiccateur, munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants et renfermant 60 comprimés pelliculés et aussi approuvé dans des flacons de polyéthylène de haute densité contenant un dessiccateur, munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants et renfermant 180 comprimés pelliculés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Cancérogenèse et mutagenèse

Chez les patients traités par le tofacitinib, des cas de cancer ont été observés au cours d'études cliniques et dans le contexte de la pharmacovigilance dont, entre autres, des cas de lymphome, de cancer du poumon, de cancer du sein, de cancer colorectal, de cancer gastrique, de mélanome, de cancer de la prostate, de cancer du pancréas, de cancer thyroïdien et d'adénocarcinome rénal (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Une incidence accrue de cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) a été observée chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux patients recevant des

inhibiteurs du TNF dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Les cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été plus fréquents chez les patients âgés et chez les patients qui étaient des fumeurs ou d'anciens fumeurs.

Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation, des cancers du poumon ont été observés chez des patients traités par tofacitinib et une hausse de la fréquence des cas a été observée chez les patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. comparativement à ceux recevant des inhibiteurs du TNF. Le risque d'apparition d'un cancer du poumon pourrait être plus élevé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui reçoivent du tofacitinib que dans la population générale.

Des lymphomes ont aussi été observés chez des patients traités par tofacitinib dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

La prudence s'impose dans le traitement des patients âgés, des patients qui sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs et chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de cancer.

Il convient d'évaluer les risques et les bienfaits du traitement par Sandoz Tofacitinib avant sa mise en route chez les patients ayant déjà souffert ou atteints d'un cancer autre qu'un cancer de la peau non mélanique traité avec succès, ou lorsqu'on envisage de poursuivre le traitement par Sandoz Tofacitinib chez les patients qui développent un cancer. Les recommandations en présence de cancer de la peau non mélanique sont présentées ci-dessous.

### **Polyarthrite rhumatoïde**

Lors des cinq études cliniques comparatives, 5 cas de cancer (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été diagnostiqués chez les patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et 8 cas de cancer (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été diagnostiqués chez les patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., comparativement à aucun cas (à l'exclusion du cancer non mélanique) chez les patients recevant le placebo ou le placebo et un ARMM, pendant les 12 premiers mois. Des lymphomes et des tumeurs solides ont également été notés au cours d'une étude de prolongation de longue durée chez des patients traités par tofacitinib (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, particulièrement ceux présentant de fortes poussées évolutives de la maladie, risquent davantage d'être atteints de lymphomes (risque pouvant être multiplié plusieurs fois) que la population générale.

Dans le cadre d'essais comparatifs de phase IIB avec administration de doses variables à des receveurs d'une première transplantation rénale, parmi tous les greffés qui avaient reçu un traitement d'induction par le basiliximab, de fortes doses de corticostéroïdes et des produits à base d'acide mycophénolique, on a observé un trouble lymphoprolifératif post-transplantation associé au virus Epstein-Barr chez 5 des 218 patients traités par tofacitinib (2,3 %) par rapport à aucun des 111 patients traités par la cyclosporine.

### **Arthrite psoriasique**

Au cours des deux études cliniques comparatives portant sur l'arthrite psoriasique, 3 cas de

cancer (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été recensés chez les 474 patients traités par tofacitinib et un ARMM synthétique classique (exposition d'une durée de 6 à 12 mois), par comparaison à aucun cas de cancer chez les 236 patients qui ont reçu un placebo et un ARMM synthétique classique (exposition d'une durée de 3 mois) et à aucun cas chez les 106 patients traités par l'adalimumab et un ARMM (exposition d'une durée de 12 mois). Des cancers ont également été notés au cours de l'étude de prolongation de longue durée chez des patients atteints d'arthrite psoriasique traités par tofacitinib.

### **Colite ulcéreuse**

Lors des quatre études cliniques comparatives sur la colite ulcéreuse (jusqu'à 52 semaines de traitement), aucun cancer (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) n'a été signalé chez les patients traités par tofacitinib. Dans l'étude de prolongation de longue durée sans insu, des cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été signalés chez des patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., y compris des tumeurs solides et des lymphomes.

### **Cancers de la peau non mélaniques**

Des cancers de la peau non mélaniques ont été signalés chez des patients traités par tofacitinib. Le cancer de la peau non mélanique est un effet indésirable lié à la dose, et le risque est plus élevé chez les patients traités par Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. que chez les patients traités par Sandoz Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. Une incidence accrue de l'ensemble des cancers de la peau non mélaniques, y compris les carcinomes épidermoïdes cutanés, a été observée chez les patients traités par tofacitinib comparativement à ceux recevant des inhibiteurs du TNF dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Il faut user de prudence lorsque le traitement est administré à des patients âgés et à des patients ayant des antécédents de ce type de cancer, des populations où on a observé une incidence plus élevée de cancer de la peau non mélanique. Il est recommandé d'effectuer des examens de la peau à intervalles réguliers.

Dans l'étude de 52 semaines sur le traitement d'entretien de la colite ulcéreuse, un cancer de la peau non mélanique a été signalé chez 3 patients (1,5 %) qui recevaient 10 mg 2 f.p.j. par rapport à aucun cancer de ce type signalé chez les patients qui recevaient 5 mg 2 f.p.j. et à un cas chez 1 patient (0,5 %) qui recevait le placebo. Dans l'étude de prolongation de longue durée sans insu, un cancer de la peau non mélanique a été signalé chez 6 patients du groupe à 10 mg 2 f.p.j. et 2 patients du groupe à 5 mg 2 f.p.j.

### **Appareil cardiovasculaire**

Réduction de la fréquence cardiaque et prolongation de l'intervalle PR : tofacitinib a entraîné une réduction de la fréquence cardiaque et une prolongation de l'intervalle PR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La prudence est de mise chez les patients qui présentent au départ une faible fréquence cardiaque (< 60 battements par minute), des antécédents de syncope ou d'arythmies, une maladie du sinus, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire (AV), une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque congestive.

L'administration concomitante de médicaments qui entraînent une réduction de la fréquence

cardiaque et/ou une prolongation de l'intervalle PR doit être évitée dans la mesure du possible pendant le traitement par Sandoz Tofacitinib (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### ***Thrombose***

Dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation, une fréquence accrue de thrombose, y compris l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde et la thrombose artérielle, a été observée chez les patients traités par tofacitinib. Dans cette étude, une fréquence plus élevée de mortalité de toutes causes, y compris le décès subit d'origine CV, et de thrombose a été observée chez les patients qui ont reçu tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. comparativement aux patients qui ont reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ou un inhibiteur du TNF. Bon nombre de ces manifestations étaient graves, et certaines d'entre elles ont causé la mort (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Dans une étude de prolongation de longue durée menée chez des patients atteints de colite ulcéreuse, quatre cas d'embolie pulmonaire ont été signalés chez des patients prenant tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., dont un cas d'issue fatale chez un patient atteint d'un cancer à un stade avancé.

Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. et les comprimés de tofacitinib à libération prolongée à 22 mg 1 f.p.j. ne sont pas recommandés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de l'arthrite psoriasique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Pour le traitement de la colite ulcéreuse, la dose efficace la plus faible possible de Sandoz Tofacitinib doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible pour obtenir ou maintenir une réponse thérapeutique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Sandoz Tofacitinib ne doit pas être administré aux patients exposés à un risque de thrombose. Arrêter l'administration de Sandoz Tofacitinib et évaluer promptement les patients ayant des symptômes de thrombose.

### **Manifestations cardiovasculaires graves (y compris infarctus du myocarde)**

Des manifestations cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, ont été observées chez les patients qui ont reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. ou un inhibiteur du TNF dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation. Les cas d'infarctus du myocarde non mortel ont été plus nombreux dans le groupe tofacitinib que dans le groupe inhibiteur du TNF (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Les manifestations cardiovasculaires graves, y compris les infarctus du myocarde, ont été plus fréquentes chez les patients âgés et chez les patients qui étaient des fumeurs ou d'anciens fumeurs (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)). La prudence s'impose dans le traitement des patients âgés, des patients qui sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs et des patients qui présentent d'autres facteurs de risque CV.

### **Thrombose veineuse rétinienne**

Des cas de thrombose veineuse rétinienne ont été signalés chez des patients traités par le tofacitinib (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), [Thromboembolie, Tableau 10](#) et [14.1 Études cliniques, par indication, Polyarthrite rhumatoïde](#),

[Étude RA-VI](#)). Il faut aviser les patients d'obtenir des soins médicaux sans délai s'ils présentent des symptômes évoquant une thrombose veineuse rétinienne.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'effet du médicament sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude en bonne et due forme.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Hypoglycémie chez les patients recevant des antidiabétiques :

On a signalé des cas d'hypoglycémie à la suite de l'instauration du traitement par le tofacitinib chez des patients recevant des médicaments antidiabétiques. En cas d'hypoglycémie, l'ajustement de la dose d'antidiabétique pourrait donc être nécessaire.

### **Fractures**

Divers types de fractures, y compris des fractures ostéoporotiques, sont survenus chez des patients traités par tofacitinib lors d'études cliniques et depuis la commercialisation du produit (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

L'emploi de Sandoz Tofacitinib doit se faire avec prudence chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus de fracture, comme les personnes âgées, les femmes et les patients sous corticostéroïdes.

### **Appareil digestif**

Dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit, des cas de perforation du tube digestif ont été signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tofacitinib. Le rôle de l'inhibition de la protéine JAK (Janus-associated kinase) dans ces cas est inconnu. De nombreux patients qui ont eu des perforations du tube digestif prenaient en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou des corticostéroïdes. Toutefois, on ignore la contribution relative de ces médicaments pris en concomitance par rapport à celle de tofacitinib quant à l'apparition des perforations du tube digestif.

Il n'y a pas eu de différence notable dans la fréquence de perforation du tube digestif entre les groupes placebo et tofacitinib dans les études cliniques réalisées auprès de patients atteints de colite ulcéreuse, dont bon nombre suivaient un traitement de fond par un corticostéroïde.

Sandoz Tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients qui peuvent être exposés à un risque accru de perforation du tube digestif (p. ex., prise concomitante d'AINS et/ou de corticostéroïdes, patients ayant des antécédents de diverticulite). Les patients qui présentent de nouveaux symptômes abdominaux doivent être évalués rapidement afin de déceler le plus tôt possible la présence d'une perforation du tube digestif (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Système sanguin et lymphatique**

**Anémie** : Le traitement par tofacitinib a été associé à des diminutions des taux d'hémoglobine.



Il faut évaluer le taux d'hémoglobine avant d'instaurer le traitement par Sandoz Tofacitinib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Il faut éviter d'instaurer le traitement par Sandoz Tofacitinib chez les patients présentant de faibles taux d'hémoglobine (c.-à-d., < 90 g/L). Chez les patients dont le taux d'hémoglobine atteint des valeurs en deçà de 80 g/L ou diminue de plus de 20 g/L pendant le traitement, il faut interrompre l'administration de Sandoz Tofacitinib.

Pour connaître les recommandations relatives à la surveillance et aux modifications posologiques en fonction des taux d'hémoglobine, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

**Lymphopénie** : Le traitement par tofacitinib a été associé à une lymphocytose initiale après un mois d'exposition et, par la suite, à une diminution graduelle du nombre moyen de lymphocytes en deçà de la valeur initiale d'environ 10 % pendant 12 mois de traitement. Les numérations lymphocytaires inférieures à  $0,5 \times 10^9$  cellules/L ont été associées à une fréquence accrue d'infections traitées et graves. Il faut évaluer le nombre de lymphocytes avant d'instaurer le traitement par Sandoz Tofacitinib, après 4 à 8 semaines environ de traitement par Sandoz Tofacitinib et tous les 3 mois par la suite.

Il faut éviter d'instaurer le traitement par Sandoz Tofacitinib chez les patients présentant une faible numération lymphocytaire (c.-à-d., inférieure à  $0,5 \times 10^9$  cellules/L). Chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes confirmé inférieur à  $0,5 \times 10^9$  cellules/L, le traitement par Sandoz Tofacitinib doit être arrêté.

Pour connaître les recommandations relatives à la surveillance et aux modifications posologiques en fonction du nombre de lymphocytes, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

**Neutropénie** : Comparativement au placebo, le traitement par tofacitinib a été associé à une fréquence accrue de neutropénie (<  $2 \times 10^9$  cellules/L). Il faut évaluer le nombre de polynucléaires neutrophiles avant d'instaurer le traitement par Sandoz Tofacitinib, après 4 à 8 semaines environ de traitement par Sandoz Tofacitinib et tous les 3 mois par la suite.

Il faut éviter d'instaurer le traitement par Sandoz Tofacitinib chez les patients présentant un faible nombre absolu de polynucléaires neutrophiles ou NAN (c.-à-d., NAN <  $1 \times 10^9$  cellules/L). Chez les patients présentant un NAN persistant de  $0,5$  à  $1 \times 10^9$  cellules/L, l'administration de la dose de Sandoz Tofacitinib doit être interrompue jusqu'à ce que le NAN soit >  $1 \times 10^9$  cellules/L. Chez les patients qui présentent un NAN <  $0,5 \times 10^9$  cellules/L, il faut arrêter le traitement.

### Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Sandoz Tofacitinib est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Le traitement par tofacitinib a été associé à une fréquence accrue d'élévations du taux d'enzymes hépatiques par rapport au placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les taux d'enzymes hépatiques doivent être mesurés avant le traitement par Sandoz Tofacitinib et, par la suite, dans le cadre de la prise en charge normale du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Il est recommandé de chercher sans tarder les causes d'élévation des taux d'enzymes hépatiques pour repérer les cas possibles de lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Advenant qu'une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) soit constatée et qu'on soupçonne qu'elle soit causée par une lésion hépatique d'origine médicamenteuse, il faudra interrompre le traitement par Sandoz Tofacitinib jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrite psoriasique, la plupart des anomalies dans les taux d'enzymes hépatiques se sont produites au cours des études sur les ARMM en traitement de fond (en particulier le méthotrexate).

Un cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse a été signalé chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde traité par le tofacitinib à une dose de 10 mg 2 fois par jour (f.p.j.), pendant environ 2,5 mois. Le patient a présenté des élévations symptomatiques des taux d'ASAT et d'ALAT (valeurs dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ainsi qu'une élévation concomitante du taux de bilirubine totale (valeur dépassant 2 fois la LSN), qui ont dicté l'hospitalisation du patient et une biopsie du foie.

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, le traitement par tofacitinib à 5 et à 10 mg, 2 f.p.j., a également été associé à une fréquence accrue d'élévations du taux d'enzymes hépatiques comparativement au placebo; la fréquence avait tendance à être plus élevée avec la dose de 10 mg 2 f.p.j. qu'avec celle de 5 mg 2 f.p.j. (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Un patient traité par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. dans l'étude sur le traitement d'entretien de la colite ulcéreuse a présenté une élévation du taux d'enzymes hépatiques; ce taux a par la suite diminué après l'arrêt du traitement. Le cas a été jugé comme une possible lésion hépatique d'origine médicamenteuse, et les résultats de l'échographie ont indiqué une stéatose hépatique.

On ignore l'effet de Sandoz Tofacitinib sur la réactivation de l'hépatite virale chronique. Le tofacitinib n'a pas été étudié chez les patients porteurs du virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (résultat positif au dosage sérologique); il ne doit donc pas être administré à ces populations.

Le tofacitinib n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique sévère; il faut donc éviter de l'utiliser chez ces patients. Il est recommandé de régler la posologie de Sandoz Tofacitinib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## **Système immunitaire**

**Réactions d'hypersensibilité :** Des réactions telles que l'oedème angioneurotique et l'urticaire, qui peuvent dénoter une hypersensibilité au médicament, ont été observées chez des patients traités par tofacitinib. Certaines de ces manifestations étaient graves. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut mettre fin sans tarder au traitement par le tofacitinib tout en recherchant la cause possible ou les causes possibles de la réaction (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Patients immunodéprimés** : Sandoz Tofacitinib peut accroître le risque d'infection et d'immunosuppression lorsqu'il est administré en concomitance avec des immunosuppresseurs puissants tels que la cyclosporine, l'azathioprine et le tacrolimus. L'utilisation combinée de Sandoz Tofacitinib et de puissants médicaments immunosuppresseurs n'ayant pas fait l'objet d'études, elle n'est donc pas recommandée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

**Immunisations** : On ne dispose pas de données sur la transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant chez les patients traités par tofacitinib. Les patients devraient recevoir tous les vaccins recommandés, conformément aux directives d'immunisation en vigueur, avant de commencer un traitement par Sandoz Tofacitinib, et il faut éviter d'administrer un vaccin vivant pendant le traitement par Sandoz Tofacitinib. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et la mise en route du traitement par le tofacitinib doit être conforme aux lignes directrices en vigueur sur la vaccination en ce qui a trait aux agents immunomodulateurs.

Chez les candidats au traitement par Sandoz Tofacitinib, le vaccin vivant contre le zona ne doit être administré qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou qui sont séropositifs pour le virus varicelle-zona. Le vaccin doit être administré au moins 2 semaines, mais de préférence 4 semaines avant l'instauration du traitement par un agent immunomodulateur tel que Sandoz Tofacitinib.

Dans une étude clinique, un patient n'ayant jamais contracté la varicelle et qui était traité par tofacitinib et le méthotrexate a subi une infection disséminée causée par la souche du virus varicelle-zona contenue dans le vaccin, 16 jours après avoir reçu le vaccin. Une réponse immunitaire satisfaisante au vaccin a été obtenue 6 semaines après la vaccination.

Le titre d'anticorps après la vaccination pourrait être moins élevé chez les patients traités par Sandoz Tofacitinib (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

**Infections** : Des cas graves, parfois mortels, d'infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques envahissantes ou virales, ou d'autres infections opportunistes ont été observés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant des agents immunomodulateurs, y compris tofacitinib. Les infections graves les plus fréquentes signalées au cours du traitement par tofacitinib comprenaient la pneumonie, l'infection des voies urinaires, la cellulite, le zona, la bronchite, le choc septique, la diverticulite, la gastroentérite, l'appendicite et la sepsie. Les infections opportunistes suivantes ont été signalées chez des patients traités par tofacitinib : tuberculose et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosse, candidose oesophagienne, pneumocystose, zona multimétamérique, infection à cytomégalovirus, infection à virus BK, listériose et aspergillose (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée et ils prenaient souvent un immunosuppresseur comme le méthotrexate ou un corticostéroïde en même temps que tofacitinib. D'autres infections graves qui n'ont pas été signalées au cours d'études cliniques peuvent également survenir (p. ex., coccidioïdomycose).

On a observé une augmentation liée à la dose du nombre d'infections graves chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux patients recevant des inhibiteurs du TNF dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Certaines de ces infections graves ont entraîné la mort. Des infections opportunistes ont également été signalées au cours de l'étude.

Les patients traités par Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. sont exposés à un risque plus élevé d'infections graves et de zona comparativement à ceux prenant la dose de 5 mg 2 f.p.j. Le taux d'incidence par 100 années-personnes d'infections opportunistes par le virus varicelle-zona dans l'étude sur le traitement d'entretien de 52 semaines de la colite ulcéreuse a été plus élevé chez les patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. (6,64) que chez les patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. (2,05) ou recevant le placebo (0,97) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Sandoz Tofacitinib ne doit pas être administré aux patients qui présentent une infection évolutive, y compris une infection localisée. Il faut soupeser les risques et les bienfaits avant d'entreprendre le traitement par Sandoz Tofacitinib chez les patients :

- atteints d'une infection chronique ou récurrente;
- ayant été exposés à la tuberculose;
- présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste;
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où sévit une endémie de tuberculose ou de mycose; ou
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections.

Pendant et après le traitement par Sandoz Tofacitinib, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à détecter tout signe ou symptôme d'infection. En présence d'une infection grave, d'une infection opportuniste ou d'une septicémie, il faut interrompre l'administration de Sandoz Tofacitinib. Si un patient contracte une nouvelle infection pendant le traitement par Sandoz Tofacitinib, il doit se soumettre rapidement à des examens diagnostiques complets adaptés à son état immunodéprimé et commencer le traitement antimicrobien qui s'impose. De plus, il devra faire l'objet d'une étroite surveillance.

Étant donné que la fréquence des infections est plus élevée dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Sandoz Tofacitinib à ces deux types de patients. La prudence est également de mise chez les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire chronique, car ils peuvent être plus vulnérables aux infections. Des cas de pneumopathie interstitielle (dont certains mortels) ont été signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tofacitinib au cours d'essais cliniques et après la mise sur le marché du produit.

Le risque d'infection peut être plus élevé en fonction de la gravité de la lymphopénie, et il faut tenir compte du nombre de lymphocytes lors de l'évaluation du risque d'infection chez chaque patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Le traitement par tofacitinib a été associé à des taux accrus d'infections chez les patients d'origine asiatique comparativement aux autres races (voir [7.1.5 Patients d'origine asiatique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Sandoz Tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez cette population.

### *Tuberculose*

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 évolutive avant d'entreprendre le traitement par Sandoz Tofacitinib et de façon périodique (p. ex., annuellement) pendant la prise de Sandoz Tofacitinib.

Sandoz Tofacitinib ne doit pas être administré aux patients atteints d'une tuberculose évolutive.

Il faut également envisager d'administrer un traitement antituberculeux avant l'instauration du traitement par Sandoz Tofacitinib chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou évolutive et pour lesquels on ne peut confirmer qu'un traitement adéquat a été administré, ainsi que chez les patients ayant obtenu un résultat négatif à l'épreuve de dépistage de la tuberculose latente, mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose.

Les patients présentant une tuberculose latente doivent recevoir un traitement antimycobactérien standard avant de prendre Sandoz Tofacitinib.

Avant d'entreprendre le traitement par tofacitinib, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à détecter tout signe ou symptôme de tuberculose, y compris les patients dont les résultats aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente se sont révélés négatifs.

#### *Réactivation virale*

Des cas de réactivation virale, comme la réactivation de l'herpèsvirus (p. ex., le virus responsable du zona), ont été observés lors des études cliniques sur tofacitinib. Un nombre accru de cas de zona a été observé chez les patients traités par tofacitinib comparativement aux patients recevant des inhibiteurs du TNF dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été signalés chez des patients traités par tofacitinib après sa commercialisation (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On ignore l'effet de Sandoz Tofacitinibofacitinib sur la réactivation de l'hépatite virale chronique. Lors des études cliniques sur tofacitinib, les patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'hépatite B ou de l'hépatite C étaient exclus. Par conséquent, il faut effectuer un dépistage de l'hépatite virale conformément aux lignes directrices cliniques avant d'instaurer le traitement par Sandoz Tofacitinib.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Les dosages lipidiques** doivent être effectués au début du traitement, après 4 à 8 semaines environ de traitement par Sandoz Tofacitinib et tous les 6 mois par la suite. La prise en charge des patients doit suivre les lignes directrices de pratique clinique relatives au traitement de l'hyperlipidémie (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Des dosages des enzymes hépatiques** sont recommandés avant l'instauration du traitement par Sandoz Tofacitinib et, par la suite, dans le cadre de la prise en charge normale du patient. Si une élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT est observée dans le cadre de la prise en charge normale du patient et que la présence d'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est soupçonnée, l'administration de Sandoz Tofacitinib doit être interrompue tant que ce

diagnostic n'a pas été exclu (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Une évaluation de la fonction rénale** est recommandée avant d'instaurer le traitement par Sandoz Tofacitinib (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Les épreuves visant à déterminer le nombre de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles et le taux d'hémoglobine** doivent être effectuées au début du traitement, après 4 à 8 semaines environ de traitement par Sandoz Tofacitinib et tous les 3 mois par la suite (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Signes vitaux** : Le pouls et la tension artérielle doivent être surveillés au début du traitement et à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement par Sandoz Tofacitinib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Appareil cardiovasculaire](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Appareil locomoteur**

Le traitement par tofacitinib a été associé à une hausse des taux de créatine kinase. L'effet maximum a généralement été observé au cours des 6 premiers mois. Un cas de rhabdomyolyse a été signalé chez un patient traité par tofacitinib. Les taux de créatine kinase doivent être vérifiés chez les patients qui présentent des symptômes de faiblesse musculaire et/ou de douleurs musculaires afin de détecter les signes manifestes de rhabdomyolyse. Des hausses du taux de créatine kinase ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par tofacitinib à 10 mg que chez ceux traités par la dose de 5 mg 2 f.p.j. (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Fonction rénale**

Un réglage de la posologie de Sandoz Tofacitinib est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Au cours des essais cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les patients dont les valeurs initiales de la clairance de la créatinine (estimées par l'équation Cockcroft-Gault) étaient inférieures à 40 mL/min.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Fertilité** : D'après les résultats des études chez l'animal, le tofacitinib peut causer une diminution de la fertilité chez les femelles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).
- **Risque tératogène** : D'après les résultats des études chez l'animal, le tofacitinib peut être dangereux pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'administration de tofacitinib à des rates et des lapines durant l'organogenèse a été associée à une augmentation des malformations fœtales (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les femmes enceintes doivent être mises au courant des risques éventuels pour le fœtus. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser

une méthode de contraception efficace durant le traitement par Sandoz Tofacitinib et pendant 4 à 6 semaines après la fin du traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## Appareil respiratoire

**Pneumopathie interstitielle** : Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés au cours d'essais cliniques sur tofacitinib menés auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, bien que le rôle de l'inhibition de la protéine JAK soit inconnu dans ces cas. Tous les patients qui ont présenté une pneumopathie interstitielle avaient pris en concomitance du méthotrexate, des corticostéroïdes et/ou de la sulfasalazine; ces agents ont tous été associés à cette maladie. Les patients d'origine asiatique présentaient un risque accru de pneumopathie interstitielle (voir [7.1.5 Patients d'origine asiatique](#)).

Sandoz Tofacitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de pneumopathie interstitielle ou qui y sont plus à risque.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Sandoz Tofacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude clinique comparative adéquate et rigoureusement comparative n'a été menée sur l'utilisation du tofacitinib chez les femmes enceintes. Le tofacitinib a montré des effets tératogènes chez les rats et les lapins et a eu, chez les rates, des effets sur la fertilité, la parturition et le développement périnatal et postnatal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par Sandoz Tofacitinib et pendant 4 à 6 semaines après la prise de la dernière dose.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Sandoz Tofacitinib est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le tofacitinib est passé dans le lait de rates en lactation. On ignore si Sandoz Tofacitinib est excrété dans le lait maternel (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour un usage pédiatrique.

### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : La fréquence des effets indésirables (y compris infections graves, mortalité de toutes causes, manifestations cardiovasculaires, cancers, cancer de la peau non mélanique, perforations du tube digestif, pneumopathie interstitielle, thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle) chez les sujets de 65 ans ou plus traités par le

tofacitinib était plus élevée que chez les sujets âgés de moins de 65 ans. Il faut donc administrer Sandoz Tofacitinib avec prudence aux personnes âgées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 7.1.5 Patients d'origine asiatique

Les patients d'origine asiatique sont exposés à un risque accru de zona et d'infections opportunistes. Les patients d'origine asiatique atteints de polyarthrite rhumatoïde sont également exposés à un risque accru de pneumopathie interstitielle. Une fréquence accrue de certains effets indésirables comme une hausse des taux de transaminases (ALAT, ASAT) et une diminution du nombre de leucocytes a également été observée. Par conséquent, Sandoz Tofacitinib doit être administré avec prudence aux patients d'origine asiatique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### **Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante**

Les effets indésirables graves les plus fréquents dans les essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde étaient l'arthrose et les infections graves, notamment la pneumonie, la cellulite, le zona et les infections des voies urinaires.

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs sur la polyarthrite rhumatoïde, les effets indésirables le plus souvent signalés au cours des 3 premiers mois (survenant chez  $\geq 2$  % des patients traités par tofacitinib en monothérapie ou en association avec des ARMM) ont été les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées, la rhinopharyngite et la diarrhée. Par ailleurs, des cas de bronchite, d'infection des voies urinaires, de zona, de polyarthrite rhumatoïde, de dorsalgie et d'hypertension ont été signalés dans le groupe qui a reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. lors de l'étude de prolongation de longue durée.

Lors des essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'abandon du traitement par tofacitinib étaient les infections; la pneumonie a été l'effet indésirable le plus fréquent ayant mené à l'abandon du traitement, suivie par l'élévation de la créatininémie et le zona.

Les patients d'origine asiatique présentaient des fréquences plus élevées de zona, d'infections opportunistes, d'élévations des taux de transaminases (ALAT, ASAT) et de diminution du nombre de leucocytes. Les patients d'origine asiatique atteints de polyarthrite rhumatoïde sont également exposés à un risque accru de pneumopathie interstitielle (voir [7.1.5 Patients d'origine asiatique](#)). Par conséquent, Sandoz Tofacitinib doit être administré avec prudence aux patients d'origine asiatique.

#### **Colite ulcéreuse**

Dans les études sur le traitement d'induction, les catégories d'effets indésirables graves les plus fréquentes ont été les troubles gastro-intestinaux et les infections. Les effets indésirables



graves les plus fréquents (à l'exclusion des manifestations signalées comme étant une colite ulcéreuse) ont été la douleur abdominale, les abcès anaux et une hypersensibilité au médicament. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) ont été les céphalées et la rhinopharyngite.

Dans l'étude sur le traitement d'entretien, les catégories d'effets indésirables graves les plus fréquentes ont été les troubles gastro-intestinaux, les infections, les lésions et les troubles du système nerveux. Tous les effets indésirables graves ont été signalés une fois (à l'exclusion des manifestations signalées comme étant une colite ulcéreuse). Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) (à l'exclusion des manifestations signalées comme étant une colite ulcéreuse) chez les patients recevant 5 mg 2 f.p.j. ont été la rhinopharyngite, l'arthralgie, les céphalées et les infections des voies respiratoires supérieures. Chez les patients recevant 10 mg 2 f.p.j., les effets indésirables les plus fréquents ont été la rhinopharyngite, l'arthralgie, les hausses du taux sanguin de créatine kinase, les infections des voies respiratoires supérieures, les éruptions cutanées, l'hypercholestérolémie et le zona.

Dans les études sur le traitement d'induction, des effets indésirables ont été signalés chez 515 patients (54,9 %) recevant 10 mg 2 f.p.j. et chez 155 patients (55,0 %) recevant le placebo. Dans l'étude sur le traitement d'entretien, des effets indésirables ont été signalés chez 143 patients (72,2 %) recevant 5 mg 2 f.p.j., chez 156 patients (79,6 %) recevant 10 mg 2 f.p.j. et chez 149 patients (75,3 %) recevant le placebo.

Dans les études sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien, la raison la plus fréquente d'abandon était l'aggravation de la colite ulcéreuse. À l'exclusion des abandons en raison de l'aggravation de la colite ulcéreuse, la proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables était de moins de 5 % dans tous les groupes de traitement par tofacitinib ou le placebo.

Quatre cas d'embolie pulmonaire ont été signalés chez des patients prenant tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.

Dans l'ensemble, la marge d'innocuité observée chez les patients atteints de colite ulcéreuse qui ont reçu tofacitinib concordait avec celle qui a été observée pour toutes les indications de tofacitinib. Les risques liés à la dose constatés chez les patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. par rapport à ceux traités par la dose de 5 mg 2 f.p.j. comprennent le zona, les infections graves et le cancer de la peau non mélanique.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.*

### Polyarthrite rhumatoïde

Au cours d'essais cliniques comparatifs, 8,0 % des patients (11,0 événements/100 années-patients) du groupe traité par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ont été hospitalisés en raison de réactions indésirables graves comparativement à 7,8 % des patients (9,1 événements/100 années-patients) du groupe recevant l'adalimumab et à 3,8 % des patients (13,0 événements/100 années-patients) du groupe sous placebo.

Au cours des 3 premiers mois des études de phase III, des infections graves (celles dictant l'administration d'antibiotiques par voie parentérale ou l'hospitalisation) ont été signalées chez 0,7 % des patients (2,8 événements/100 années-patients) traités par tofacitinib et chez 0,2 % des patients (0,6 événement/100 années-patients) recevant le placebo. Pendant les mois 0 à 12, des infections graves ont été signalées chez 2,4 % des patients (3,2 événements/100 années-patients) traités par tofacitinib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation, la fréquence des embolies pulmonaires a été plus élevée chez les patients qui recevaient tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. (1,65 %) que chez les patients qui recevaient un inhibiteur du TNF (0,21 %) ou tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. (0,62 %).

Dans le groupe recevant tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., le taux de décès a été de 0,4 % (0,6 événement/100 années-patients) par rapport à 0,5 % (0,6 événement/100 années-patients) dans le groupe adalimumab et à 0,2 % (0,5 événement/100 années-patients) dans le groupe placebo. Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation, le taux de mortalité de toutes causes a été plus élevé chez les patients qui recevaient tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. (2,7 %) que chez les patients qui recevaient un inhibiteur du TNF (1,2 %) ou tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. (1,8 %).

La proportion de patients ayant arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable, quel qu'il soit, au cours des 3 premiers mois des études à double insu, comparatives avec placebo, était de 7,8 % dans le groupe recevant 5 mg de tofacitinib 2 f.p.j. et de 3,7 % dans le groupe sous placebo. Dans l'étude de prolongation de longue durée, la proportion de patients ayant arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable, quel qu'il soit, était de 24,8 % (6,78 événements/100 années-patients) pour l'ensemble des patients, de 27,9 % (6,67 événements/100 années-patients) dans le groupe recevant 5 mg de tofacitinib 2 f.p.j. et de 23,8 % (6,83 événements/100 années-patients) dans le groupe recevant 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j.

Au terme d'une étude non comparative sans insu de phase II/III de suivi de longue durée (période maximale de 114 mois) réalisée dans le cadre du programme d'études cliniques de phases II et III, 4040 sujets avaient reçu du tofacitinib (ce qui représente 16 113 années-patients d'exposition). Le protocole des études de l'innocuité à long terme autorisait la modification de la dose de tofacitinib si le tableau clinique l'exigeait. L'interprétation des données qui en sont issues est donc restreinte en ce qui concerne la dose. L'emploi du tofacitinib à raison de 10 mg 2 f.p.j. est déconseillé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans l'ensemble, la marge d'innocuité de tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. lors de l'étude de prolongation de longue durée était comparable à celle qui avait été observée dans les études cliniques comparatives.

Le tableau 5 ci-après présente les manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité) qui se sont produites chez  $\geq 1$  % des patients traités par tofacitinib au cours de la période à double insu et comparative avec placebo des études de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde.

**Tableau 5. Sommaire des manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Tofacitinib (toutes causes confondues) – dans l'ensemble des études de phase III (durée maximale de 3 mois)**

Appareil ou système/manifestation indésirable	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. N = 1216 (%)	Placebo N = 681 (%)	Adalimumab à 40 mg toutes les 2 sem. par voie s.-c. N = 204 (%)
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>			
Anémie	15 (1,2)	8 (1,2)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	45 (3,7)	16 (2,3)	2 (1,0)
Nausées	32 (2,6)	18 (2,6)	3 (1,5)
Dyspepsie	19 (1,6)	11 (1,6)	3 (1,5)
Douleur épigastrique	23 (1,9)	5 (0,7)	3 (1,5)
Vomissements	21 (1,7)	10 (1,5)	0
Constipation	16 (1,3)	6 (0,9)	2 (1,0)
Gastrite	12 (1,0)	7 (1,0)	0
Gastro-entérite	12 (1,0)	5 (0,7)	0
<b>Troubles généraux ou réaction au point d'administration</b>			
Œdème périphérique	17 (1,4)	16 (2,3)	3 (1,5)
Pyrexie	13 (1,1)	5 (0,7)	1 (0,5)
<b>Infections et infestations</b>			
Infection des voies respiratoires supérieures	53 (4,4)	23 (3,4)	7 (3,4)
Rhinopharyngite	48 (3,9)	19 (2,8)	7 (3,4)
Infection des voies urinaires	25 (2,1)	12 (1,8)	7 (3,4)
Bronchite	14 (1,2)	10 (1,5)	4 (2,0)
<b>Épreuves de laboratoire</b>			
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	14 (1,2)	7 (1,0)	1 (0,5)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hypercholestérolémie	12 (1,0)	3 (0,4)	1 (0,5)
<b>Atteintes des tissus musculosquelettiques ou conjonctifs</b>			
Polyarthrite rhumatoïde	17 (1,4)	17 (2,5)	1 (0,5)
Dorsalgie	18 (1,5)	5 (0,7)	1 (0,5)
Arthralgie	13 (1,1)	16 (2,3)	4 (2,0)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalées	54 (4,4)	15 (2,2)	5 (2,5)
Étourdissements	13 (1,1)	8 (1,2)	3 (1,5)
<b>Troubles vasculaires</b>			
Hypertension	20 (1,6)	7 (1,0)	0

### Fréquence globale des infections

Dans le cadre des cinq études comparatives, pendant la période d'exposition de 0 à 3 mois, la

fréquence globale d'infections était de 20 % dans le groupe traité par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et de 18 % dans le groupe sous placebo.

Lors de l'étude de prolongation de longue durée, la fréquence globale des infections était de 67,7 % (39,63 événements/100 années-patients) chez l'ensemble des patients traités par tofacitinib, de 65,5 % (33,22 événements/100 années-patients) chez les sujets traités par la dose de 5 mg de tofacitinib 2 f.p.j. et de 68,4 % (42,24 événements/100 années-patients) chez les sujets traités par la dose de 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j.

Des infections ont aussi été signalées au cours d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui avaient 50 ans ou plus et au moins un autre facteur de risque CV.

Les infections le plus souvent signalées étaient les infections des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, la bronchite, le zona et les infections des voies urinaires.

### **Infections graves**

Dans le cadre des cinq études comparatives, pendant la période d'exposition de 0 à 3 mois, des infections graves ont été signalées chez 1 patient (0,6 événement/100 années-patients) qui avait reçu le placebo et chez 8 patients (2,8 événements/100 années-patients) qui avaient reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.

Au cours de la période d'exposition de 0 à 12 mois, la fréquence globale d'infections graves était de 2,4 % (3,2 événements/100 années-patients) dans le groupe traité par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.

Dans l'étude de prolongation de longue durée, les infections graves le plus fréquemment signalées chez les sujets traités par tofacitinib comprenaient la pneumonie, la cellulite, l'appendicite, la diverticulite, la gastro-entérite, l'infection des voies urinaires et le zona (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des infections graves ont été signalées plus souvent chez les sujets qui recevaient tofacitinib que chez ceux traités par un inhibiteur du TNF ou par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#)), comme l'illustre le tableau 6.

**Tableau 6. Infections graves signalées au cours de l'étude RA-VI**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456</b>	<b>Tofacitinib Toutes les doses N = 2911</b>	<b>iTNF N = 1451</b>
n (%)	141 (9,69)	169 (11,61)	310 (10,65)	119 (8,20)
Taux d'incidence (IC à 95%) par 100 A-P	2,86 (2,41, 3,37)	3,64 (3,11, 4,23)	3,24 (2,89, 3,62)	2,44 (2,02, 2,92)
RRI, tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,17 (0,92, 1,50)	1,48 (1,17, 1,87)	1,32 (1,07, 1,63)	--

\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à

l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019.  
Abréviations : A-P : années-patients; f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; iTNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale;  
RRI : rapport des risques instantanés

### **Tuberculose**

Des cas de tuberculose ont été signalés au cours du traitement par tofacitinib.

Lors des cinq études comparatives de phase III, pendant la période d'exposition de 0 à 3 mois, aucun cas de tuberculose n'a été signalé chez les patients qui ont reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ou le placebo.

Au cours de la période d'exposition de 0 à 12 mois, aucun cas de tuberculose n'a été relevé chez les patients qui ont reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.

Dans l'étude de prolongation de longue durée, des cas de tuberculose confirmés par des évaluateurs ont été signalés chez 0,6 % des patients (0,15 événement/100 années-patients) traités par tofacitinib, chez 0,4 % des patients (0,10 événement/100 années-patients) traités par la dose de 5 mg de tofacitinib 2 f.p.j. et chez 0,6 % des patients (0,17 événement/100 années-patients) traités par la dose de 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j.

Des cas de tuberculose disséminée ont été signalés. La période médiane d'exposition à tofacitinib avant le diagnostic de tuberculose a été de 10 mois (min. et max. : 152 et 960 jours) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Infections opportunistes (excluant la tuberculose)**

Dans le cadre des cinq études comparatives de phase III, pendant la période d'exposition de 0 à 3 mois, aucun patient qui recevait le placebo n'a contracté d'infections opportunistes, alors que 2 patients (0,2 %) (0,7 événement/100 années-patients) du groupe traité par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. en ont manifesté.

Au cours de la période d'exposition de 0 à 12 mois, des infections opportunistes ont été signalées chez 3 patients (0,3 %) (0,3 événement/100 années-patients) du groupe traité par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.

La période médiane d'exposition à tofacitinib avant le diagnostic d'une infection opportuniste a été de 8 mois (min. et max. : 41 et 698 jours).

Une fréquence similaire d'infections opportunistes a été observée dans l'étude de prolongation de longue durée, où la durée du traitement par tofacitinib pouvait aller jusqu'à 114 mois.

### **Cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique)**

Dans le cadre des cinq études comparatives de phase III, pendant la période d'exposition de 0 à 3 mois, des cas de cancer (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été signalés chez 2 patients (0,2 %) (0,7 événement/100 années-patients) traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., mais chez aucun des patients ayant reçu le placebo.

Au cours de la période d'exposition de 0 à 12 mois, des cas de cancer (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été signalés chez 5 patients (0,4 %) (0,6 événement/100 années-

patients) traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.

Dans l'étude de prolongation de longue durée, la fréquence globale de cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) était de 3,1 % (0,83 événement/100 années-patients) chez l'ensemble des patients traités par tofacitinib, de 3,4 % (0,8 événement/100 années-patients) chez les patients traités par la dose de 5 mg de tofacitinib 2 f.p.j. et de 3 % (0,84 événement/100 années-patients) chez les patients traités par la dose de 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j.

Les types de cancer les plus fréquents (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique), incluant les cancers observés au cours de l'étude de prolongation de longue durée, étaient les cancers du poumon et du sein, le cancer gastrique, le cancer colorectal, le cancer des cellules rénales, le cancer de la prostate, les lymphomes et les mélanomes malins (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#)), les cas de cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été observés plus fréquemment chez les patients traités par tofacitinib que chez les patients qui recevaient un inhibiteur du TNF (tableau 7). La fréquence des cancers du poumon était plus élevée chez les patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. que chez ceux qui recevaient tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. Un cancer thyroïdien a été signalé chez 5 sujets du groupe tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., 2 sujets du groupe tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., mais chez aucun sujet du groupe inhibiteur du TNF.

**Tableau 7. Cas de cancer (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique), de lymphome et de cancer du poumon signalés au cours de l'étude RA-VI**

	Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455	Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456	Tofacitinib Toutes les doses N = 2911	iTNF N = 1451
<b>Cancers, à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique</b>				
n (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09) <sup>†</sup>	--
<b>Lymphome</b>				
n (%)	4 (0,27)	6 (0,41)	10 (0,34)	1 (0,07)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	--
<b>Cancer du poumon</b>				
n (%)	13 (0,89)	17 (1,17)	30 (1,03)	7 (0,48)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	--

\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de

tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019. ‡ Le critère de non-infériorité n'a pas été rempli dans le cadre de la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib et de l'iTNF, car la limite supérieure de l'IC à 95 % dépassait le critère de non-infériorité prédéfini de 1,8.

Abréviations : A-P : années-patients; f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; iTNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale;

RRI : rapport des risques instantanés; TI : taux d'incidence

### **Cancer de la peau non mélanique**

Le cancer de la peau non mélanique est un effet indésirable lié à la dose dont le risque est plus élevé chez les patients recevant tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. que chez ceux recevant 5 mg 2 f.p.j.

Dans le cadre des cinq études comparatives de phase III, pendant la période d'exposition de 0 à 3 mois, des cas de cancer de la peau non mélanique ont été signalés chez 1 patient (0,2 %) (0,6 événement/100 années-patients) ayant reçu le placebo et chez 2 patients (0,2 %) (0,7 événement/100 années-patients) traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.

Au cours de la période d'exposition de 0 à 12 mois, des cas de cancer de la peau non mélanique ont été signalés chez 3 patients (0,3 %) (0,3 événement/100 années-patients) traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.

Dans l'étude de prolongation de longue durée, la fréquence globale de cancer de la peau non mélanique était de 2,6 % (0,71 événement/100 années-patients) chez l'ensemble des patients traités par tofacitinib, de 2,5 % (0,6 événement/100 années-patients) chez les patients traités par la dose de 5 mg de tofacitinib 2 f.p.j. et de 2,6 % (0,75 événement/100 années-patients) chez les patients traités par la dose de 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j.

Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#)), une fréquence accrue des cancers de la peau non mélaniques, y compris les carcinomes épidermoïdes cutanés, a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux patients qui recevaient un inhibiteur du TNF (tableau 10).

**Tableau 8. Cas de cancer de la peau non mélanique signalés au cours de [l'étude RA-VI](#)**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456</b>	<b>Tofacitinib Toutes les doses N = 2911</b>	<b>iTNF N = 1451</b>
<b>Cancer de la peau non mélanique</b>				
n (%)	31 (2,13)	33 (2,27)	64 (2,20)	16 (1,10)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,61 (0,41, 0,86)	0,69 (0,47, 0,96)	0,64 (0,50, 0,82)	0,32 (0,18, 0,52)
Tofacitinib vs TNFi HR (95% CI)	1,90 (1,04, 3,47)	2,16 (1,19, 3,92)	2,02 (1,17, 3,50)	--
<b>Carcinome basocellulaire</b>				
n (%)	19 (1,31)	16 (1,10)	35 (1,20)	13 (0,90)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,37 (0,22, 0,58)	0,33 (0,19, 0,54)	0,35 (0,24, 0,49)	0,26 (0,14, 0,44)
RRI, Tofacitinib vs	1,43 (0,71, 2,90)	1,28 (0,61, 2,66)	1,36 (0,72, 2,56)	--

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456</b>	<b>Tofacitinib Toutes les doses N = 2911</b>	<b>iTNF N = 1451</b>
iTNF (IC à 95 %)				
<b>Carcinome épidermoïde cutané</b>				
n (%)	15 (1,03)	22 (1,51)	37 (1,27)	8 (0,55)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,29 (0,16, 0,48)	0,45 (0,29, 0,69)	0,37 (0,26, 0,51)	0,16 (0,07, 0,31)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,82 (0,77, 4,30)	2,86 (1,27, 6,43)	2,32 (1,08, 4,99)	--

\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019. Abréviations : A-P : années-patients; f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; iTNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale;

RRI : rapport des risques instantanés; TI : taux d'incidence

## **Mortalité**

Dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#)), la mortalité de toutes causes était plus élevée chez les patients traités par tofacitinib (n = 65/2911; 2,2 %), comparativement aux patients qui recevaient un inhibiteur du TNF (n = 17/1451; 1,2 %). Les données de l'étude sont présentées au tableau 9.

**Tableau 9. Mortalité observée durant l'étude RA-VI**

<b>Paramètre</b>	<b>Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. N = 1455</b>	<b>Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456</b>	<b>Tofacitinib Toutes les doses N = 2911</b>	<b>iTNF N = 1451</b>
<b>Décès - Total</b>				
n (%)	26 (1,79)	39 (2,68)	65 (2,23)	17 (1,17)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,50 (0,33, 0,74)	0,80 (0,57, 1,09)	0,65 (0,50, 0,82)	0,34 (0,20, 0,54)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,49 (0,81, 2,74)	2,37 (1,34, 4,18)	1,91 (1,12, 3,27)	--
<b>Décès - Infections</b>				
n (%)	4 (0,27)	9 (0,62)	13 (0,45)	3 (0,21)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,08 (0,02, 0,20)	0,18 (0,08, 0,35)	0,13 (0,0, 0,22)	0,06 (0,01, 0,17)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,30 (0,29, 5,79)	3,10 (0,84, 11,45)	2,17 (0,62, 7,62)	--
<b>Décès - Manifestations cardiovasculaires</b>				
n (%)	13 (0,89)	20 (1,37)	33 (1,13)	10 (0,69)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,25 (0,13, 0,43)	0,41 (0,25, 0,63)	0,33 (0,23, 0,46)	0,20 (0,10, 0,36)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,26 (0,55, 2,88)	2,05 (0,96, 4,39)	1,65 (0,81, 3,34)	--
<b>Décès - Cancers</b>				



Paramètre	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. N = 1455	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456	Tofacitinib Toutes les doses N = 2911	iTNF N = 1451
n (%)	5 (0,34)	0	5 (0,17)	1 (0,07)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,10 (0,03, 0,23)	0,00 (0,00, 0,08)	0,05 (0,02, 0,12)	0,02 (0,00, 0,11)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	4,88 (0,57, 41,74)	0 (0,00, Inf)	2,53 (0,30, 21,64)	--
<b>Décès - Autres causes</b>				
n (%)	4 (0,27)	10 (0,69)	14 (0,48)	3 (0,21)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,08 (0,02, 0,20)	0,21 (0,10, 0,38)	0,14 (0,08, 0,23)	0,06 (0,01, 0,17)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,30 (0,29, 5,81)	3,45 (0,95, 12,54)	2,34 (0,67, 8,16)	--

\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019. Abréviations : A-P : années-patients; f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; iTNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale; RRI : rapport des risques instantanés; TI : taux d'incidence

### **Thromboembolie**

La thromboembolie veineuse, y compris l'embolie pulmonaire, a été observée plus fréquemment dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#)), comme l'illustre le tableau 10. L'embolie pulmonaire a été signalée plus souvent avec tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. qu'avec tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. Des cas de thrombose veineuse profonde et de thromboembolie artérielle ont également été signalés au cours de l'étude.

**Tableau 10. Cas de thromboembolie signalés comme effets indésirables au cours de [l'étude RA-VI](#)**

	Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455	Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456	Tofacitinib Toutes les doses N = 2911	iTNF N = 1451
<b>Thromboembolie veineuse</b>				
n (%)	17 (1,17)	34 (2,34)	51 (1,75)	10 (0,69)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,33 (0,19, 0,53)	0,70 (0,49, 0,99)	0,51 (0,38, 0,67)	0,20 (0,10, 0,37)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,66 (0,76, 3,63)	3,52 (1,74, 7,12)	2,56 (1,30, 5,05)	--
<b>Embolie pulmonaire</b>				
n (%)	9 (0,62)	24 (1,65)	33 (1,13)	3 (0,21)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,17 (0,08, 0,33)	0,50 (0,32, 0,74)	0,33 (0,23, 0,46)	0,06 (0,01, 0,17)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	2,93 (0,79, 10,83)	8,26 (2,49, 27,43)	5,53 (1,70, 18,02)	--
<b>Thrombose veineuse profonde</b>				
n (%)	11 (0,76)	15 (1,03)	26 (0,89)	7 (0,48)

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456</b>	<b>Tofacitinib Toutes les doses N = 2911</b>	<b>iTNF N = 1451</b>
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,21 (0,11, 0,38)	0,31 (0,17, 0,51)	0,26 (0,17, 0,38)	0,14 (0,06, 0,29)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,54 (0,60, 3,97)	2,21 (0,90, 5,43)	1,87 (0,81, 4,30)	--
<b>Thromboembolie artérielle</b>				
n (%)	47 (3,23)	45 (3,09)	92 (3,16)	41 (2,83)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,92 (0,68, 1,22)	0,94 (0,68, 1,25)	0,93 (0,75, 1,14)	0,82 (0,59, 1,12)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1,12 (0,74, 1,70)	1,14 (0,75, 1,74)	1,13 (0,78, 1,63)	--

\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019. Abréviations : A-P : années-patients; f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; iTNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale;

RRI : rapport des risques instantanés; TI : taux d'incidence

\*\* Thromboembolie veineuse (p. ex. embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse rétinienne).

### **Manifestations cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde**

Dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#)), le risque de manifestations cardiovasculaires graves, y compris d'infarctus du myocarde non mortel, a été plus élevé chez les patients traités par tofacitinib que chez les patients qui recevaient un inhibiteur du TNF (tableau 11). Dans les groupes tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., tofacitinib à toutes les doses et inhibiteurs du TNF, un infarctus du myocarde est survenu respectivement chez 19, 19, 38 et 11 patients au total. Sur ce total, l'infarctus du myocarde a été mortel chez 0, 3, 3 et 3 patients, respectivement, et a été non mortel chez 19, 16, 35 et 8 patients, respectivement.

**Tableau 11. Manifestations cardiovasculaires majeures (y compris un infarctus du myocarde) signalées au cours de [l'étude RA-VI](#)**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456</b>	<b>Tofacitinib Toutes les doses N = 2911</b>	<b>iTNF N = 1451</b>
<b>Manifestations cardiovasculaires graves<sup>a</sup></b>				
n (%)	47 (3.23)	51 (3.50)	98 (3.37)	37 (2.55)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94) <sup>†</sup>	--
<b>Infarctus du myocarde non mortel</b>				
n (%)	19 (1.31)	16 (1.10)	35 (1.20)	8 (0.55)
TI (IC à 95 %) par 100	0.37 (0.22, 0.57)	0.33 (0.19, 0.53)	0.35 (0.24, 0.48)	0.16 (0.07, 0.31)

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456</b>	<b>Tofacitinib Toutes les doses N = 2911</b>	<b>iTNF N = 1451</b>
A-P				
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	2.32 (1.02, 5.30)	2.08 (0.89, 4.86)	2.20 (1.02, 4.75)	--

\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019.  
 ‡ Le critère de non-infériorité n'a pas été rempli dans le cadre de la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib et de l'iTNF, car la limite supérieure de l'IC à 95 % dépassait le critère de non-infériorité prédéfini de 1,8.

α Une manifestation cardiovasculaire grave comprend un infarctus du myocarde non mortel, un accident vasculaire cérébral non mortel et le décès d'origine cardiovasculaire, à l'exception d'une embolie pulmonaire.

Abréviations : A-P : années-patients; f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; iTNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale;

RRI : rapport des risques instantanés; TI : taux d'incidence

### **Perforations du tube digestif**

Dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#)), des perforations du tube digestif ont été observées chez les sujets traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. et les inhibiteurs du TNF (tableau 12).

**Tableau 12. Perforations du tube digestif signalées au cours de [l'étude RA-VI](#)**

	<b>Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. N = 1455</b>	<b>Tofacitinib 10 mg 2 f.p.j.* N = 1456</b>	<b>Tofacitinib Toutes les doses N = 2911</b>	<b>iTNF N = 1451</b>
n (%)	9 (0,62)	5 (0,34)	14 (0,48)	4 (0,28)
TI (IC à 95 %) par 100 A-P	0,17 (0,08, 0,33)	0,10 (0,03, 0,24)	0,14 (0,08, 0,23)	0,08 (0,02, 0,20)
RRI, Tofacitinib vs iTNF (IC à 95 %)	2,20 (0,68, 7,15)	1,29 (0,35, 4,80)	1,76 (0,58, 5,34)	--

\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019.  
 Abréviations : A-P : années-patients; f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; iTNF : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale;

RRI : rapport des risques instantanés; TI : taux d'incidence

### **Fractures**

Lors d'une étude menée après l'approbation du produit ([étude RA-VI](#)), le taux d'incidence (IC à 95 %) de fractures était de 2,79 (IC à 95 % : 2,34, 3,30) avec tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et de 2,87 (IC à 95 % : 2,40, 3,40) avec tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., comparativement à 2,27 (IC à 95 % : 1,87, 2,74) avec les inhibiteurs du TNF.

### **Arthrite psoriasique**

En tout, 783 patients ont été traités par diverses doses de tofacitinib au cours d'études cliniques sur l'arthrite psoriasique, d'où une exposition correspondant à 1238 années-patients. De ce nombre, 635 ont été exposés à tofacitinib pendant au moins 1 an.

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les infections graves. Dans le cadre d'études cliniques comparatives avec placebo, les effets indésirables signalés le plus souvent ( $\geq 2\%$ ) chez les patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours des 3 premiers mois étaient la bronchite, la diarrhée, la dyspepsie, les céphalées, la rhinopharyngite et les nausées.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable, quel qu'il soit, au cours des 3 premiers mois des études à double insu, comparatives avec placebo, était de 3,2 % dans le groupe tofacitinib et de 2,5 % dans le groupe placebo.

Dans l'ensemble, la marge d'innocuité observée chez les patients atteints d'arthrite psoriasique évolutive qui ont reçu tofacitinib concordait avec celle observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont été traités par tofacitinib. Les taux d'incidence et la nature des effets indésirables du médicament, des infections (tous types confondus), des infections graves et des infections opportunistes observés dans les deux études cliniques comparatives de phase III sur l'arthrite psoriasique étaient globalement comparables à ceux qui ont été signalés dans les études cliniques de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde. Les taux d'incidence de la tuberculose, des cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) et du cancer de la peau non mélanique survenus dans les deux études cliniques comparatives de phase III sur l'arthrite psoriasique étaient aussi globalement comparables à ceux qui ont été signalés dans les études cliniques de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde.

### **Spondylarthrite ankylosante**

Dans la population de l'analyse de l'innocuité des études de phases II et III combinées, un total de 420 patients ont reçu la dose de tofacitinib spécifiée dans le protocole de l'étude, ce qui représente 233 années-patients d'exposition. Parmi ces patients, 108 ont reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. pendant 12 mois ou plus. La prise concomitante de doses stables d'ARMM classique, d'AINS ou de corticostéroïdes ( $\leq 10$  mg/jour) était autorisée. La population de l'étude traitée par tofacitinib incluait 13 patients (3,1 %) âgés de 65 ans ou plus et 18 patients (4,3 %) atteints de diabète au début de l'étude.

La marge d'innocuité observée chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante qui ont reçu tofacitinib concordait avec celle observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite psoriasique. Les taux d'incidence et la nature des effets indésirables du médicament, des infections (tous types confondus) et des infections graves observés dans l'étude clinique comparative de phase III sur la spondylarthrite ankylosante étaient comparables à ceux qui ont été signalés dans les études cliniques de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde. Pendant la période de comparaison contre placebo de 16 semaines de l'étude AS-I, la fréquence des augmentations des taux de transaminases était de 4,3 % chez les patients recevant tofacitinib à 5 mg et de 1,07 % chez ceux qui recevaient le placebo.

### **Colite ulcéreuse**

Le tableau 13 ci-après présente les manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par tofacitinib dans les études de phases II et III sur le traitement d'induction de la colite ulcéreuse.

**Tableau 13. Sommaire des manifestations indésirables (pour lesquelles il existe un lien de causalité) signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par tofacitinib dans les études de phases II et III sur le traitement d'induction de la colite ulcéreuse (jusqu'à 8 semaines)**

Appareil ou système <sup>±</sup> / manifestation indésirable	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N = 938 (%)	Placebo N = 282 (%)
Patients présentant au moins une manifestation indésirable	494 (52,7)	130 (46,1)
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>	26 (2,8)	10 (3,5)
Anémie	22 (2,3)	9 (3,2)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	82 (8,7)	26 (9,2)
Nausée	28 (3,0)	11 (3,9)
Douleur abdominale	25 (2,7)	11 (3,9)
Vomissements	9 (1,0)	3 (1,1)
Dyspepsie	12 (1,3)	1 (0,4)
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>	48 (5,1)	13 (4,6)
Fatigue	17 (1,8)	5 (1,8)
Pyrexie	24 (2,6)	4 (1,4)
<b>Infections and infestations</b>	111 (11,8)	24 (8,5)
Rhinopharyngite	56 (6,0)	14 (5,0)
Grippe	9 (1,0)	3 (1,1)
Infection des voies urinaires	11 (1,2)	1 (0,4)
Pharyngite	10 (1,1)	1 (0,4)
<b>Épreuves de laboratoire</b>	65 (6,9)	4 (1,4)
Hausse du taux sanguin de créatine kinase	25 (2,7)	3 (1,1)
Hausse des taux de cholestérol*	31 (3,3)	0
<b>Atteintes des tissus musculosquelettiques ou conjonctifs</b>	33 (3,5)	12 (4,3)
Arthralgie	27 (2,9)	12 (4,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>	77 (8,2)	20 (7,1)
Céphalées	73 (7,8)	19 (6,7)
<b>Troubles respiratoires</b>	14 (1,5)	8 (2,8)
Toux	13 (1,4)	7 (2,5)
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	18 (1,9)	9 (3,2)
Éruptions cutanées	12 (1,3)	2 (0,7)
<b>Troubles vasculaires</b>	9 (1,0)	1 (0,4)
Hypertension	9 (1,0)	1 (0,4)

\* Comprend : hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hausse du taux de cholestérol, dyslipidémie, hausse du taux de triglycérides, hausse du taux de lipoprotéines de basse densité, taux anormal de lipoprotéines de basse densité et hausse du taux de lipides.

± Le nombre total de patients ayant présenté une manifestation indésirable et le nombre total de patients ayant présenté une manifestation indésirable pour chaque appareil ou système comprennent toutes les manifestations indésirables liées au médicament (celles qui ont été signalées chez ≥ 1 % des patients traités par tofacitinib et celles qui ont été signalées chez < 1 % des patients traités par tofacitinib); le nombre total comprend également certains patients pour lesquels on a signalé plus d'une manifestation indésirable liée au médicament (ce qui gonfle le pourcentage).

**Tableau 14. Sommaire des manifestations indésirables (pour lesquelles il existe un lien de causalité) signalées chez ≥ 1 % des patients traités par tofacitinib dans l'étude de phase III sur le traitement d'entretien de la colite ulcéreuse (jusqu'à 12 mois)**

Appareil ou système <sup>±</sup> / manifestation indésirable	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. N = 198 (%)	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N = 196 (%)	Placebo N = 198 (%)
Patients présentant au moins une manifestation indésirable (%)	166 (83,8)	207 (100)	153 (77,3)
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>	9 (4,5)	5 (2,6)	3 (1,5)
Anémie	8 (4,0)	4 (2,0)	3 (1,5)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	16 (8,1)	32 (16,3)	26 (13,1)
Diarrhée	3 (1,5)	9 (4,6)	5 (2,5)
Nausées	1 (0,5)	8 (4,1)	5 (2,5)
Douleur abdominale	5 (2,5)	7 (3,6)	11 (5,6)
Vomissements	3 (1,5)	6 (3,1)	2 (1,0)
Dyspepsie	4 (2,0)	1 (0,5)	2 (1,0)
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>	12 (6,1)	11 (5,6)	17 (8,6)
Fatigue	8 (4,0)	4 (2,0)	11 (5,6)
Pyrexie	3 (1,5)	6 (3,1)	5 (2,5)
<b>Infections and infestations</b>	51 (25,8)	65 (33,2)	37 (18,7)
Rhinopharyngite	19 (9,6)	27 (13,8)	11 (5,6)
Zona	3 (1,5)	10 (5,1)	1 (0,5)
Grippe	4 (2,0)	7 (3,6)	7 (3,5)
Infections des voies urinaires	5 (2,5)	6 (3,1)	4 (2,0)
Bronchite	5 (2,5)	6 (3,1)	3 (1,5)
Sinusite	6 (3,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
Pharyngite	6 (3,0)	1 (0,5)	3 (1,5)
Gastro-entérite virale	0	3 (1,5)	2 (1,0)
Infection virale	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
<b>Lésion, intoxication et complications liées à une intervention</b>	2 (1,0)	2 (1,0)	0
Entorse	1 (0,5)	2 (1,0)	0
<b>Épreuves de laboratoire</b>	19 (9,6)	38 (19,4)	7 (3,5)
Hausse des taux de cholestérol*	9 (4,5)	18 (9,2)	3 (1,5)
Hausse du taux sanguin de créatine kinase	6 (3,0)	13 (6,6)	4 (2,0)
Gain pondéral	3 (1,5)	4 (2,0)	0
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	1 (0,5)	3 (1,5)	0

Appareil ou système <sup>±</sup> / manifestation indésirable	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. N = 198 (%)	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N = 196 (%)	Placebo N = 198 (%)
<b>Atteintes des tissus musculosquelettiques ou conjonctifs</b>	19 (9,6)	19 (9,7)	25 (12,6)
Arthralgie	17 (8,6)	17 (8,7)	19 (9,6)
Douleur musculosquelettique	1 (0,5)	2 (1,0)	5 (2,5)
<b>Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes et polypes)</b>	0	2 (1,0)	1 (0,5)
Cancer de la peau non mélanique	0	2 (1,0)	1 (0,5)
<b>Troubles du système nerveux</b>	18 (9,1)	7 (3,6)	12 (6,1)
Céphalées	17 (8,6)	6 (3,1)	12 (6,1)
<b>Troubles psychiatriques</b>	3 (1,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Insomnie	3 (1,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
<b>Troubles respiratoires</b>	6 (3,0)	8 (4,1)	6 (3,0)
Toux	6 (3,0)	5 (2,6)	5 (2,5)
Dyspnée	0	2 (1,0)	1 (0,5)
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	7 (3,5)	12 (6,1)	17 (8,6)
Éruptions cutanées	6 (3,0)	11 (5,6)	8 (4,0)
<b>Troubles vasculaires</b>	4 (2,0)	4 (2,0)	1 (0,5)
Hypertension	4 (2,0)	4 (2,0)	1 (0,5)

\* Comprend : hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hausse du taux de cholestérol, dyslipidémie, hausse du taux de triglycérides, hausse du taux de lipoprotéines de basse densité, taux anormal de lipoprotéines de basse densité et hausse du taux de lipides.

± Le nombre total de patients ayant présenté une manifestation indésirable et le nombre total de patients ayant présenté une manifestation indésirable pour chaque appareil ou système comprennent toutes les manifestations indésirables liées au médicament (celles qui ont été signalées chez  $\geq 1$  % des patients traités par tofacitinib et celles qui ont été signalées chez  $< 1$  % des patients traités par tofacitinib); le nombre total comprend également certains patients pour lesquels on a signalé plus d'une manifestation indésirable liée au médicament (ce qui gonfle le pourcentage).

### **Fréquence globale des infections**

Dans les études de phases II et III à répartition aléatoire d'une durée de 8 semaines sur le traitement d'induction, la proportion de patients présentant une infection a été de 21,1 % (198 patients) dans le groupe tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. par comparaison à 15,2 % (43 patients) dans le groupe placebo. Dans l'étude de phase III à répartition aléatoire d'une durée de 52 semaines sur le traitement d'entretien, la proportion de patients présentant une infection a été de 35,9 % (71 patients) dans le groupe tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. par comparaison à 24,2 % (48 patients) dans le groupe placebo.

Dans l'étude sur le traitement d'entretien, les résultats portaient à croire que le risque d'infection opportuniste était possiblement lié à la dose : tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. (2,0 %), tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. (1,0 %) et placebo (0,5 %). Toutes les infections opportunistes étaient des cas de zona. Le zona a été signalé plus fréquemment avec tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. (5,1 %) qu'avec tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. (1,5 %) ou le placebo (0,5 %), ce qui indique que le risque de

zona est lié à la dose.

Dans l'ensemble des études sur le traitement par tofacitinib, l'infection signalée le plus fréquemment a été la rhinopharyngite, survenue chez 18,2 % (211) des patients.

### **Infections graves**

Les taux d'incidence et les types d'infections graves dans les essais cliniques sur la colite ulcéreuse ont été généralement similaires à ceux ayant été signalés dans les essais cliniques de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde avec tofacitinib.

### **Infections opportunistes (excluant la tuberculose)**

Dans l'étude sur le traitement d'entretien, le zona a été signalé plus fréquemment avec tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. (5,1 %) qu'avec tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. (1,5 %) ou le placebo (0,5 %), ce qui indique que le risque de zona est lié à la dose.

Des cas de zona opportuniste (y compris des cas graves, tels que des cas disséminés, méningoencéphaliques et ophtalmologiques) ont également été signalés chez des patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.

### **Cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique)**

Dans les études cliniques comparatives (jusqu'à 52 semaines de traitement), aucun cancer (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) n'a été signalé avec tofacitinib.

Dans l'étude de prolongation de longue durée sans insu, des cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) ont été observés chez des patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., y compris des tumeurs solides et des lymphomes.

## **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques**

**Polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante**

**Troubles sanguins et lymphatiques** : leucopénie, lymphopénie, neutropénie

**Troubles cardiovasculaires** : insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde

**Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, appendicite, perforation du tube digestif

**Effets généraux ou réaction au point d'administration** : grippe

**Troubles hépatobiliaires** : stéatose hépatique

**Infections et infestations** : infection mycobactérienne atypique, arthrite bactérienne, bactériémie, cellulite, infection à cytomégalovirus, tuberculose disséminée, diverticulite, encéphalite, gastro-entérite virale, herpès simplex, zona, méningite cryptococcique, infection due au complexe *Mycobacterium avium*, fasciite nécrosante, pneumonie bactérienne, pneumonie pneumococcique, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, pyélonéphrite, septicémie, bactériémie staphylococcique, tuberculose, tuberculose du système nerveux central, invasion infectieuse à partir des voies urinaires, infection virale

**Lésion, intoxication et complications liées à une intervention** : claquage musculaire, chute



**Épreuves de laboratoire** : hausse du taux de cholestérol sanguin, hausse des taux sanguins de créatine, hausse du taux sanguin de créatine kinase, hausse des taux de gamma glutamyltransférase, hausse des taux d'enzymes hépatiques, résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique, hausse du taux de lipoprotéines de basse densité, hausse des taux de transaminases, gain pondéral

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : déshydratation, dyslipidémie, hyperlipidémie

**Atteintes des tissus musculosquelettiques ou conjonctifs** : oedème articulaire, entorse, douleurs musculosquelettiques, tendinite

**Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes et polypes)** : lymphome, cancers de la peau non mélaniques, tumeurs solides

**Troubles du système nerveux** : paresthésie

**Troubles psychiatriques** : insomnie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : toux, dyspnée, congestion sinusale

**Troubles cutanés et sous-cutanés** : érythème, prurit

**Troubles vasculaires** : thrombose artérielle, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire

**Colite ulcéreuse**

**Troubles sanguins et lymphatiques** : neutropénie, lymphopénie, leucopénie

**Troubles gastro-intestinaux** : gastrite

**Effets généraux ou réaction au point d'administration** : oedème périphérique

**Troubles hépatobiliaires** : stéatose hépatique

**Infections et infestations** : pneumonie, pyélonéphrite, cellulite, herpès, tuberculose, arthrite bactérienne, infection à cytomégalovirus, diverticulite

**Lésion, intoxication et complications liées à une intervention** : claquage musculaire

**Épreuves de laboratoire** : hausse des taux d'enzymes hépatiques, hausse des taux de transaminases, hausse de la créatininémie, résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique, hausse du taux de lipoprotéines de basse densité

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : déshydratation

**Atteintes des tissus musculosquelettiques ou conjonctifs** : tendinite, oedème articulaire

**Néoplasmes bénins, malins ou non précisés (y compris kystes et polypes)** : cancers de la peau non mélaniques, tumeurs solides et lymphomes

**Troubles du système nerveux** : paresthésie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : congestion sinusale

**Troubles cutanés et sous-cutanés** : érythème, prurit

## 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

### Données d'étude clinique

#### Épreuves de laboratoire – Polyarthrite rhumatoïde et colite ulcéreuse

##### Créatine kinase

Le traitement par tofacitinib a été associé à une hausse des taux de créatine kinase. L'effet maximum a généralement été observé au cours des 6 premiers mois. Un cas de rhabdomyolyse a été signalé chez un patient traité par tofacitinib.

Les taux de créatine kinase doivent être vérifiés chez les patients ayant des symptômes de faiblesse musculaire et/ou de douleurs musculaires afin de détecter les signes manifestes de rhabdomyolyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

##### Résultats de l'ECG

Dans le cadre d'essais cliniques de phase II comparatifs avec placebo, le traitement à l'état d'équilibre par tofacitinib à raison de 5 à 10 mg 2 f.p.j. a été associé à des réductions de la fréquence cardiaque de 4 à 7 bpm et à des prolongations de l'intervalle PR de 4 à 10 ms, statistiquement significatives comparativement au placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

##### Taux lipidiques

Le traitement par tofacitinib a été associé à une hausse des paramètres lipidiques liée à la dose.

Des élévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL, cholestérol HDL, triglycérides) ont généralement atteint leur maximum 6 semaines après le début du traitement par tofacitinib au cours des essais cliniques comparatifs à double insu sur la polyarthrite rhumatoïde. Les variations des paramètres lipidiques entre le début et la fin de l'étude (de 6 à 12 mois) notées au cours des études cliniques comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde sont résumées ci-après :

- Le taux moyen de cholestérol LDL a augmenté de 14 % dans le groupe tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.
- Le taux moyen de cholestérol HDL a augmenté de 16 % dans le groupe tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.
- Les rapports moyens LDL/HDL sont demeurés pratiquement inchangés chez les patients traités par tofacitinib.

Dans les cinq études cliniques comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, 4,4 % des patients traités par la dose de 5 mg 2 f.p.j. ont amorcé un traitement hypolipidémiant pendant l'étude.

Dans la population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé à l'étude de longue durée sur l'innocuité, les élévations des paramètres lipidiques étaient conformes à ce qui avait été observé dans les études cliniques comparatives.

Des élévations des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL ont également été signalées dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#); tableau 15).

**Tableau 15 : Hausse procentuelle moyenne des taux de cholestérol (étude RA-VI)**

		Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.*	iTNF
Cholestérol LDL, hausse procentuelle moyenne	12 months	13.80	17.04	5.50
	24 months	12.71	18.14	3.64
Cholestérol HDL, hausse procentuelle moyenne	12 months	11.71	13.63	2.82
	24 months	11.58	13.54	1.42

\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019.

### Dosages des enzymes hépatiques

Des hausses confirmées des taux d'enzymes hépatiques > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont rarement été observées. Chez les patients présentant de telles élévations des taux d'enzymes hépatiques, des modifications du schéma thérapeutique, telles que la réduction de la dose de l'ARMM administré en concomitance, l'interruption de tofacitinib ou la réduction de la dose de tofacitinib, ont entraîné une diminution ou une normalisation des taux d'enzymes hépatiques.

Dans la portion comparative de l'étude de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde portant sur l'administration du médicament en monothérapie (durée de 0 à 3 mois), des élévations des taux d'ALAT 3 fois la LSN ont été observées chez 1,65 % des patients recevant le placebo et chez 0,41 % de ceux recevant 5 mg du médicament 2 f.p.j. Au cours de cette étude, des élévations des taux d'ASAT > 3 fois la LSN ont été observées chez 1,65 % des patients recevant le placebo et chez 0,41 % de ceux recevant 5 mg du médicament 2 f.p.j.

Dans la portion comparative des études de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde portant sur les ARMM administrés en traitement de fond (durée de 0 à 3 mois), des élévations des taux d'ALAT > 3 fois la LSN ont été observées chez 0,9 % des patients recevant le placebo et chez 1,24 % de ceux recevant 5 mg du médicament 2 f.p.j. Au cours de ces études, des élévations des taux d'ASAT > 3 fois la LSN ont été observées chez 0,72 % des patients sous placebo et chez 0,52 % de ceux recevant 5 mg du médicament 2 f.p.j.

Au cours de l'étude de prolongation de longue durée sur la polyarthrite rhumatoïde, une élévation des taux d'ALAT et d'ASAT à des valeurs dépassant 3 fois la LSN a été observée chez 2,2 % et 1,1 %, respectivement, de l'ensemble des patients traités par tofacitinib. Globalement, des élévations du taux de bilirubine totale à des valeurs dépassant 2 fois la LSN ont été observées chez 3 (0,1 %) des patients. Des hausses donnant lieu à des valeurs égales ou supérieures à 5 fois ou à 10 fois la LSN ont été observées pour le taux d'ALAT (chez 0,5 % et 0,2 % des patients, respectivement) et pour le taux d'ASAT (chez 0,3 % et 0,1 % des patients, respectivement), parmi tous les patients traités par tofacitinib.

Dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde traitée par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. une élévation des taux d'ALAT et d'ASAT à plus de 3 fois la LSN a été observée chez 2,4 % et 1,3 % des patients, respectivement. Une élévation du taux de bilirubine totale à plus de 2 fois la LSN n'a été observée chez aucun patient. Des hausses donnant lieu à des valeurs égales ou supérieures à 5 fois ou à 10 fois la LSN ont été observées pour le taux d'ALAT (chez 0,4 % et 0,1 % des patients, respectivement) et pour le taux d'ASAT (chez 0,2 % et 0 % des patients, respectivement).

Dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde traitée par 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j., une élévation des taux d'ALAT et d'ASAT à plus de 3 fois la LSN a été observée chez 2,1 % et 1,1 % des patients, respectivement. Une élévation du taux de bilirubine totale à plus de 2 fois la LSN a été observée chez 3 (0,1 %) des patients. Des hausses donnant lieu à des valeurs égales ou supérieures à 5 fois ou à 10 fois la LSN ont été observées pour le taux d'ALAT (chez 0,5 % et 0,2 % des patients, respectivement) et pour le taux d'ASAT (chez 0,3 % et 0,1 % des patients, respectivement).

Chez deux patients qui avaient reçu du tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. lors de l'étude de prolongation de longue durée, le comité d'arbitrage a conclu à une lésion hépatique d'origine médicamenteuse probable. La consommation d'alcool et un traitement par le méthotrexate auraient également pu causer la lésion chez l'un des deux patients.

Des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été signalées plus souvent chez les patients traités par tofacitinib que chez les patients qui recevaient un inhibiteur du TNF dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#); tableau 16).

**Tableau 16 : Pourcentage de patients chez lesquels on a observé au moins une hausse des taux d'enzymes hépatiques après le début de l'étude (étude RA-VI)**

		Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.*	Tofacitinib Toutes les doses	iTNF
Hausse du taux d'ALAT, pourcentage de patients	> 1 x LSN	52,83	54,46	53,64	43,33
	> 3 x LSN	6,01	6,51	6,27	3,77
	> 5 x LSN	1,68	1,97	1,82	1,12
Hausse du taux d'ASAT, pourcentage de patients	> 1 x LSN	45,84	51,58	48,70	37,18
	> 3 x LSN	3,21	4,57	3,89	2,38
	> 5 x LSN	0,98	1,62	1,30	0,70

\* The tofacitinib 10 mg BID treatment group consists of data from patients that were switched from tofacitinib 10 mg BID to tofacitinib 5 mg BID during the trial as a result of a study modification following a recommendation by the Data and Safety Monitoring Board in February 2019.

Dans les études cliniques sur la colite ulcéreuse, les variations des taux d'enzymes hépatiques observées avec le traitement par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ont été similaires à celles qui ont été observées lors des études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde.

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, le traitement par tofacitinib à 5 et à 10 mg 2 f.p.j. a également été associé à une fréquence accrue d'élévations des taux d'enzymes hépatiques comparativement au placebo; la fréquence avait tendance à être plus élevée avec la dose de 10 mg 2 f.p.j. par rapport à celle de 5 mg 2 f.p.j.

Un patient traité par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. dans l'étude sur le traitement d'entretien de la colite ulcéreuse a présenté une élévation des taux d'enzymes hépatiques ayant par la suite diminué après l'arrêt du traitement. Le cas a été jugé comme une possible lésion hépatique d'origine médicamenteuse, et les résultats de l'échographie ont indiqué une stéatose hépatique.

### Lymphocytes

Dans les cinq études cliniques comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, des diminutions confirmées du nombre absolu de lymphocytes en deçà de  $0,5 \times 10^9$  cellules/L se sont produites chez 0,2 % des patients du groupe traité par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. pendant la période d'exposition de 12 mois.

Un nombre confirmé de lymphocytes inférieur à  $0,5 \times 10^9$  cellules/L a été associé à une fréquence accrue d'infections traitées et graves (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'étude de prolongation de longue durée sur la polyarthrite rhumatoïde, des cas de lymphopénie ont été signalés chez 181 (4,0 %) des patients traités par tofacitinib (1,11 événement/100 années-patients), chez 4,5 % des patients traités par la dose de 5 mg de tofacitinib 2 f.p.j. (1,07 événement/100 années-patients) et chez 3,9 % des patients traités par la dose de 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j. (1,12 événement/100 années-patients). Des diminutions confirmées du nombre absolu de lymphocytes en deçà de  $0,5 \times 10^9$  cellules/L se sont produites

chez 1,3 % de l'ensemble des patients traités par tofacitinib, chez 1,1 % des patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et chez 1,4 % des patients traités par le tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.

Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation ([étude RA-VI](#)), la diminution médiane du nombre de lymphocytes a été plus élevée chez les patients traités par tofacitinib (-0,21) que chez ceux recevant un inhibiteur du TNF (0,37).

Dans l'étude de 52 semaines sur le traitement d'entretien de la colite ulcéreuse, une numération unique absolue des lymphocytes de moins de  $0,5 \times 10^9$  cellules/L a été signalée chez 2,6 % des patients (n = 5) traités par la dose de 10 mg 2 f.p.j.; aucune n'a été signalée dans les groupes à 5 mg 2 f.p.j. et placebo.

Aucune numération des lymphocytes de moins de  $0,5 \times 10^9$  cellules/L n'a été signalée dans quelque groupe de traitement que ce soit selon deux tests séquentiels.

#### Polynucléaires neutrophiles

Dans les études cliniques comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, des diminutions confirmées du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) en deçà de  $1 \times 10^9$  cellules/mm<sup>3</sup> sont survenues chez 0,08 % des patients du groupe recevant tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. pendant la période d'exposition de 12 mois. Aucun cas de diminution confirmée du NAN en deçà de  $0,5 \times 10^9$  cellules/L n'a été observé dans quelque groupe de traitement que ce soit.

Il n'y avait pas de lien manifeste entre la neutropénie et la survenue d'infections graves.

Dans l'étude de prolongation de longue durée, des cas de neutropénie ont été signalés chez 86 (1,9 %) des patients traités par tofacitinib (0,52 événement/100 années-patients), chez 4,0 % des patients traités par la dose de 5 mg de tofacitinib 2 f.p.j. (0,97 événement/100 années-patients) et chez 1,2 % des patients traités par la dose de 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j. (0,35 événement/100 années-patients). Des diminutions confirmées du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles en deçà de  $1 \times 10^9$  cellules/L se sont produites chez 0,2 % de l'ensemble des patients traités par tofacitinib, chez 0,4 % des patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et chez 0,1 % des patients traités par le tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.

Dans les études cliniques sur la colite ulcéreuse, les changements relatifs aux neutrophiles observés avec le traitement par tofacitinib ont été similaires à ceux observés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde.

#### Créatinine sérique

Dans les études cliniques comparatives sur la polyarthrite rhumatoïde, des élévations liées à la dose des taux de créatinine sérique ont été observées lors du traitement par tofacitinib. La hausse moyenne des taux de créatinine sérique était < 0,1 mg/dL, telle que déterminée par l'analyse des données groupées sur l'innocuité sur 12 mois. Toutefois, au cours de l'étude de prolongation de longue durée où la période d'exposition au médicament était croissante, on a dû arrêter le traitement par tofacitinib chez jusqu'à 6,9 % des patients en raison des critères d'interruption du traitement prévus par le protocole dans les cas de hausses de la créatinine supérieures à 50 % de la valeur initiale. L'importance sur le plan clinique des élévations de créatinine sérique observées est inconnue.

Dans les études sur la colite ulcéreuse, une augmentation de plus de 50 % de la concentration sérique de créatinine a été signalée chez 1,6 % des patients majoritairement traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et chez 3,4 % de ceux majoritairement traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.

#### **Épreuves de laboratoire – Arthrite psoriasique**

Dans les études cliniques comparatives sur l'arthrite psoriasique, les variations des résultats hématologiques et biologiques observées chez les patients traités par tofacitinib étaient comparables à celles qui ont été observées dans les études cliniques de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde.

#### **Épreuves de laboratoire – Spondylarthrite ankylosante**

Lors des études cliniques comparatives sur la spondylarthrite ankylosante, les variations des paramètres hématologiques et biologiques observées chez les patients traités par tofacitinib étaient comparables à celles qui ont été signalées lors des études cliniques de phase III sur la polyarthrite rhumatoïde.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Comme ces réactions ont été signalées volontairement, à partir d'une population dont on ne connaît pas la taille exacte, on ne peut généralement pas estimer leur fréquence avec précision ni déterminer s'il y a une relation causale avec l'exposition au médicament.

**Troubles du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité au médicament, y compris des cas d'œdème angioneurotique et d'urticaire (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : acné

**Infections graves** : réactivation virale (réactivation du virus de l'hépatite B) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.3 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Selon des études in vitro, le tofacitinib n'exerce pas d'effet inhibiteur important sur l'activité des principales isoenzymes du cytochrome P450 responsables de la biotransformation des médicaments chez l'humain (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) à des concentrations supérieures à 80 fois la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre associées aux doses de 5 et de 10 mg 2 f.p.j. chez les patients traités par le tofacitinib. Les études in vitro ont également indiqué un faible risque d'effet inducteur sur l'activité de la CYP3A4 (2 fois l'ARNm à 6,25  $\mu$ M), de la CYP2B6 (2 fois l'ARNm à 12,5  $\mu$ M) et de la CYP1A2 (pas de changement des taux d'enzymes) aux concentrations pertinentes sur le plan clinique ( $C_{max}$  totale de 0,186  $\mu$ M).

In vitro, le tofacitinib est un substrat de la MDR1 (multidrug resistance protein), mais n'est pas un substrat de la BCRP (breast cancer resistance protein), des polypeptides de transport

d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3, ni des transporteurs de cations organiques OCT1 et OCT2. Les données in vitro révèlent également que le tofacitinib, aux concentrations thérapeutiques, a un faible potentiel d'inhibition des transporteurs tels que la P-glycoprotéine, la MDR1, les transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3, OCT2, et OAT1 et OAT3, les transporteurs de cations organiques ou la MRP (multidrug resistance-associated protein).

L'exposition au tofacitinib augmente lorsque tofacitinib est administré en même temps qu'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole) ou en concomitance avec au moins un médicament entraînant à la fois une inhibition modérée de la CYP3A4 et une inhibition puissante de la CYP2C19 (p. ex., le fluconazole). L'exposition au tofacitinib diminue lorsque tofacitinib est administré en même temps qu'un inducteur puissant de la CYP3A4 (p. ex., la rifampine). Il est peu probable que les inhibiteurs de la CYP2C19 ou de la P-glycoprotéine modifient la pharmacocinétique du tofacitinib.

Les résultats in vitro ont été confirmés par les données d'une étude sur les interactions médicamenteuses chez l'humain, qui n'ont révélé aucune variation des paramètres pharmacocinétiques du midazolam, un substrat de la CYP3A4 fortement sensible, lorsqu'il est administré en concomitance avec tofacitinib.

Selon des études in vitro, le tofacitinib n'exerce pas d'effet inhibiteur important sur l'activité des principales isoenzymes UGT (uridine 5'-diphospho-glucuronyltransférase) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7) responsables de la biotransformation des médicaments chez l'humain, à des concentrations supérieures à 250 fois la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre associée aux doses de 5 et de 10 mg 2 f.p.j. chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite psoriasique ou de colite ulcéreuse.

La clairance orale du tofacitinib ne varie pas au fil du temps, indiquant que le tofacitinib ne normalise pas l'activité enzymatique des CYP chez ces patients. Par conséquent, l'administration concomitante du tofacitinib ne devrait pas entraîner d'augmentation pertinente sur le plan clinique de la biotransformation des substrats des isoenzymes du CYP.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 17 : Résumé des interactions médicamenteuses

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Méthotrexate	EC	L'administration concomitante du méthotrexate (MTX à 15-25 mg, 1 fois par semaine) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du tofacitinib et a diminué l'ASC (aire sous la courbe) et la C <sub>max</sub> du méthotrexate de 10 %	Aucune modification de la dose de l'un ou l'autre des médicaments n'est nécessaire.



Médicament	Référence	Effet	Commentaire
		et de 13 %, respectivement.	
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante du kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, et d'une dose unique de tofacitinib a augmenté l'ASC et la C <sub>max</sub> du tofacitinib de 103 % et de 16 %, respectivement.	La dose recommandée est la moitié de la dose quotidienne indiquée pour les patients ne prenant pas d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 en concomitance, c.-à-d. chez les patients prenant déjà : Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., réduire la posologie de Sandoz Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.; ou Sandoz Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., réduire la posologie de Sandoz Tofacitinib à 5 mg 1 f.p.j.
Fluconazole	EC	L'administration concomitante du fluconazole, un inhibiteur modéré de la CYP3A4 et un inhibiteur puissant de la CYP2C19, a augmenté l'ASC et la C <sub>max</sub> du tofacitinib de 79 % et de 27 %, respectivement.	La dose recommandée est la moitié de la dose quotidienne indiquée pour les patients ne prenant pas en concomitance un ou plusieurs médicaments qui entraînent une inhibition modérée de la CYP3A4 et une forte inhibition de la CYP2C19, c.-à-d. chez les patients prenant déjà :  Sandoz Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., réduire la posologie de Sandoz Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.; ou  Sandoz Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., réduire la posologie de Sandoz Tofacitinib à 5 mg 1 f.p.j.
Tacrolimus et cyclosporine	EC	L'administration concomitante du tacrolimus, un inhibiteur faible de la CYP3A4, a augmenté l'ASC du tofacitinib de 21 % et a diminué la C <sub>max</sub> du tofacitinib de 9 %.  L'administration	Il y a risque d'une immunosuppression additionnelle lorsque Sandoz Tofacitinib est administré en concomitance avec des immunosuppresseurs puissants (p. ex., tacrolimus, cyclosporine, azathioprine). L'utilisation combinée de ces immunosuppresseurs puissants

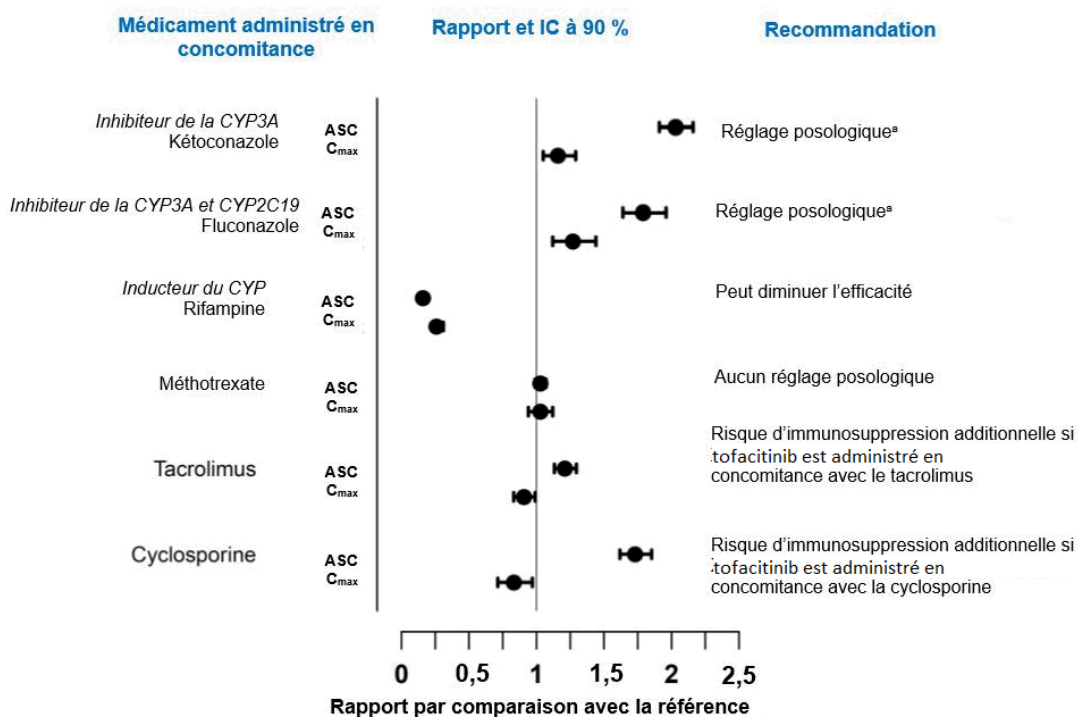
Médicament	Référence	Effet	Commentaire
		concomitante de la cyclosporine, un inhibiteur modéré de la CYP3A4, a augmenté l'ASC du tofacitinib de 73 % et a diminué la C <sub>max</sub> du tofacitinib de 17 %.	n'ayant pas été étudiée chez les patients, elle n'est donc pas recommandée.
Rifampine	EC	L'administration concomitante de la rifampine, un inducteur puissant de la CYP3A4, a diminué l'ASC et la C <sub>max</sub> du tofacitinib de 84 % et de 74 %, respectivement.	L'administration concomitante de Sandoz Tofacitinib et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 peut entraîner une perte ou une diminution de la réponse clinique et de l'efficacité.
Midazolam	EC	L'administration concomitante de tofacitinib et du midazolam, un substrat de la CYP3A4 fortement sensible, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du midazolam.	Aucun réglage posologique des substrats de la CYP3A4, tels que le midazolam, n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel)	EC	L'administration concomitante de tofacitinib et de contraceptifs oraux n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des contraceptifs oraux chez les femmes en santé.	Aucun réglage posologique de l'éthinyloestradiol ou du lévonorgestrel n'est nécessaire.
Metformine	EC	L'administration concomitante de tofacitinib et de la metformine, un substrat du transporteur de cations organiques et de l'extrusion des	Aucun réglage posologique de la metformine n'est nécessaire.

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
		composés toxiques et de plusieurs médicaments, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la metformine.	

Légende : EC = essai clinique

Les effets des facteurs extrinsèques sur les paramètres pharmacocinétiques du tofacitinib ainsi que les recommandations relatives au réglage des doses sont résumés aux figures 1 et 2.

**Figure 1 : Effets des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques du tofacitinib**

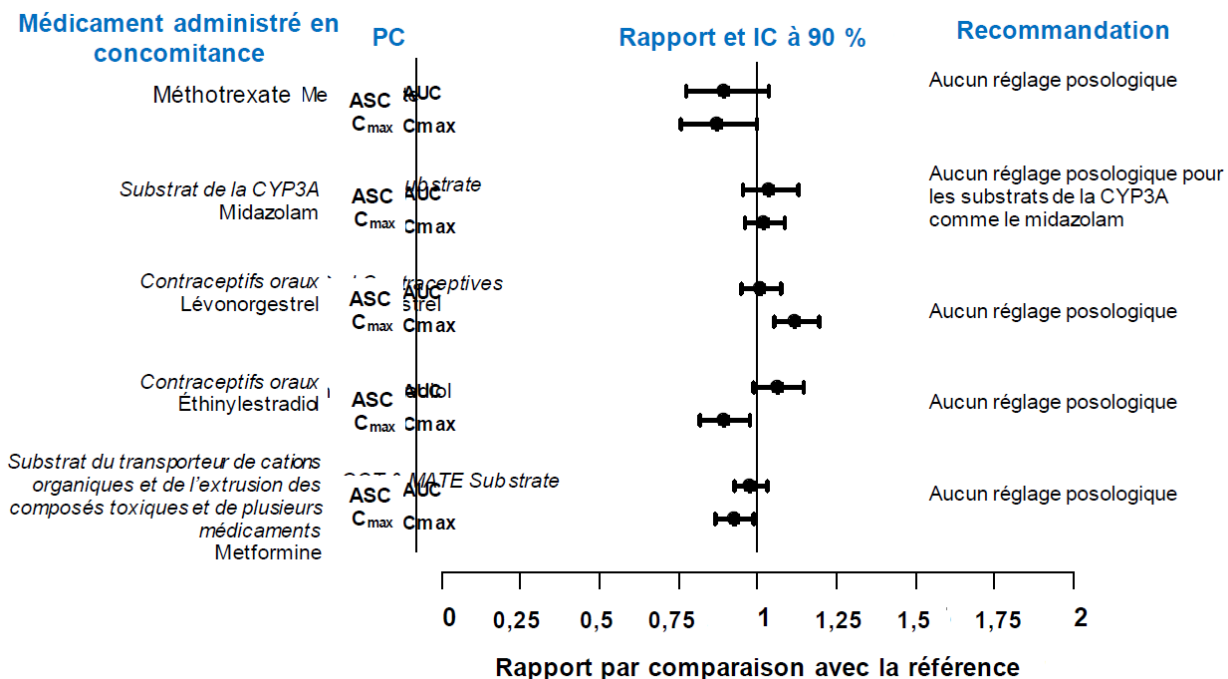


Note : Le groupe de référence est traité par le tofacitinib seul.

IC : intervalle de confiance; PC : pharmacocinétique

a) Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 1 f.p.j. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse recevant 10 mg 2 f.p.j., la posologie de Sandoz Tofacitinib doit être réduite à 5 mg 2 f.p.j., et chez les patients atteints de colite ulcéreuse recevant 5 mg 2 f.p.j., la posologie de Sandoz Tofacitinib doit être réduite à 5 mg 1 f.p.j.

Figure 2 : Effets du tofacitinib sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance



Note : Le groupe de référence est traité par les médicaments en concomitance seulement.

IC : intervalle de confiance; PC : pharmacocinétique

### **Médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque et/ou qui prolongent l'intervalle PR**

tofacitinib a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque et une prolongation de l'intervalle PR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut faire preuve de prudence lorsque Sandoz Tofacitinib est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et/ou prolongent l'intervalle PR, comme les antiarythmiques, les bêtabloquants, les agonistes alpha<sub>2</sub>-adrénergiques, les bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, les glycosides digitaliques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1- phosphate et certains inhibiteurs de la protéase du VIH.

### **Association avec d'autres traitements**

Sandoz Tofacitinib n'a pas été évalué et n'est pas indiqué en traitement d'association avec des produits biologiques tels que les antagonistes du TNF ou anti-TNF, les antagonistes de l'interleukine (IL)-1R, les antagonistes de l'IL-6R, les antagonistes de l'IL-17, les antagonistes des IL-12/IL-23, les anticorps monoclonaux anti-CD20, les anti-intégrines, les modulateurs sélectifs de la costimulation et les immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, la cyclosporine et le tacrolimus en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et d'un risque accru d'infection.

L'emploi concomitant de tofacitinib avec des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 4 n'a

pas été étudié dans les essais cliniques sur tofacitinib.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Comme le jus de pamplemousse modifie la biotransformation sous la médiation de la CYP450 3A, il faut donc éviter d'en consommer pendant le traitement par Sandoz Tofacitinib.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis est un inducteur de la CYP3A4, et son administration concomitante avec Sandoz Tofacitinib peut entraîner la perte ou la réduction de la réponse clinique.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le tofacitinib est un puissant inhibiteur sélectif de la famille des kinases JAK avec une forte sélectivité contre d'autres kinases dans le génome humain. Dans les épreuves sur kinases, le tofacitinib inhibe les JAK1, JAK2 et JAK3 ainsi que, dans une moindre mesure, la TyK2. Dans le milieu cellulaire où les kinases JAK fonctionnent par paires pour transmettre un signal, le tofacitinib inhibe préférentiellement la signalisation par les récepteurs hétérodimériques associés à la JAK3 et/ou à la JAK1, affichant pour eux une sélectivité fonctionnelle par rapport aux récepteurs qui signalent par les paires de JAK2. L'inhibition des JAK1 et JAK3 par le tofacitinib bloque la signalisation par la chaîne gamma commune contenant des récepteurs de plusieurs cytokines, y compris IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21. Ces cytokines sont essentielles à l'activité, à la prolifération et au fonctionnement des lymphocytes, et l'inhibition de la signalisation médiée par ces cytokines peut ainsi entraîner la modulation de multiples aspects de la réponse immunitaire. De plus, l'inhibition de la JAK1 atténue la signalisation par des cytokines proinflammatoires additionnelles comme l'IL-6 et les interférons de type 1. À des concentrations plus élevées, une inhibition de la signalisation de l'érythropoïétine peut se produire par suite de l'inhibition de la signalisation de la JAK2.

### 10.2 Pharmacodynamie

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par tofacitinib (tofacitinib) a été associé à des réductions liées à la dose du nombre de cellules tueuses naturelles CD16/56+ circulantes, les réductions ayant été maximales quelque 8 à 10 semaines après l'instauration du traitement et, en général, s'étant résolues dans les 2 à 6 semaines suivant l'arrêt du traitement. Le traitement par tofacitinib a été associé à des augmentations dépendantes de la dose du nombre de lymphocytes B. Les variations des nombres de lymphocytes T circulants et de sous-ensembles de lymphocytes T ont été faibles et irrégulières. L'importance clinique de ces changements demeure inconnue.

Les variations des taux sériques d'IgG, d'IgM et d'IgA totaux pendant une période d'administration de 6 mois à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été faibles, non liées à la dose et comparables à celles observées avec le placebo.

Après le traitement par tofacitinib chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des diminutions rapides des taux sériques de protéine C réactive (CRP) ont été observées et se sont maintenues pendant toute la période d'administration. Les changements relatifs à la CRP constatés lors du traitement par tofacitinib ne sont pas complètement renversés dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt du traitement, indiquant que la durée de l'activité pharmacodynamique est prolongée par rapport à celle de la demi-vie.

Dans le cadre d'une étude à double insu, à répartition aléatoire avec placebo, menée auprès de 200 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant tofacitinib à raison de 10 mg 2 f.p.j. ou un placebo, les réponses humorales aux vaccins antipneumococciques et antigrippaux ont été évaluées.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse humorale satisfaisante aux vaccins antipneumococciques était plus faible dans le groupe traité par tofacitinib que dans le groupe recevant le placebo. Cet effet était plus marqué chez les patients recevant le méthotrexate en traitement de fond. Le titre d'anticorps dirigés contre au moins 6 des 12 antigènes pneumococciques du vaccin avait au moins doublé chez 31,6 % des patients traités par tofacitinib et 61,8 % des sujets sous placebo qui recevaient le méthotrexate en traitement de fond.

Au cours de la même étude, la proportion de patients ayant obtenu un titre d'anticorps protecteurs contre les antigènes grippaux était plus faible dans le groupe traité par tofacitinib (64,9 %) que dans le groupe sous placebo (92,7 %) chez les patients qui recevaient le méthotrexate en traitement de fond. Toutefois, la différence quant à la réponse humorale au vaccin antigrippal était faible; en effet, le titre d'anticorps dirigés contre au moins 2 des 3 antigènes du vaccin antigrippal avait au moins quadruplé chez 50,9 % des patients du groupe traité par tofacitinib et 58,2 % du groupe sous placebo qui recevaient le méthotrexate en traitement de fond.

Des variations similaires des taux de lymphocytes T, de lymphocytes B et de CRP ont été observées chez les patients atteints d'arthrite psoriasique évolutive, mais leur réversibilité n'a pas été évaluée. Les concentrations sériques totales d'immunoglobulines n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'arthrite psoriasique évolutive.

Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints de colite ulcéreuse.

### 10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration de tofacitinib par voie orale, le profil pharmacocinétique 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 générale dans l'ensemble des doses thérapeutiques. Les concentrations atteignent l'état d'équilibre en 24 à 48 heures, et l'accumulation du médicament est négligeable après son administration 2 f.p.j.

Un rapport des moyennes géométriques sur l'accumulation de 1,12 après l'administration 2 f.p.j. indique une légère différence entre les concentrations après l'administration d'une dose unique et après l'atteinte de l'état d'équilibre, ainsi que la prévisibilité de la pharmacocinétique à l'état d'équilibre à partir des données sur l'administration d'une dose unique. Le lien dose-air sous la courbe (ASC) a été décrit de façon adéquate par un modèle linéaire adapté pour les données transformées par logarithme de façon bilatérale, tandis que le lien dose-concentration maximale (C<sub>max</sub>) a été le mieux décrit par un modèle non linéaire sigmoïdal et hyperbolique adapté pour les données de la C<sub>max</sub> transformées par logarithme. Bien que le modèle non linéaire ait fourni une meilleure description du lien dose-C<sub>max</sub> par rapport au modèle linéaire, lorsqu'on compare à la dose de 5 mg, le modèle des moyennes a prédit des variations relatives de la C<sub>max</sub> normalisée en fonction de la dose qui étaient approximativement de +7 % pour la dose de 10 mg, de +2 % pour la dose de 30 mg et de -10 % pour la dose de 50 mg. Ces petites variations par rapport à la linéarité appuient la conclusion selon laquelle la C<sub>max</sub> de tofacitinib est à peu près proportionnelle à la dose au moins jusqu'à 5 fois la dose de 10 mg.

### **Pharmacocinétique chez les patients atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère**

Une analyse pharmacocinétique populationnelle menée chez des patients atteints de colite ulcéreuse a révélé que leurs caractéristiques pharmacocinétiques étaient semblables à celles des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il n'y avait pas de différence cliniquement pertinente dans l'exposition au tofacitinib (ASC), selon l'âge, le poids, le sexe et la race, après avoir tenu compte des différences dans la fonction rénale (c.-à-d. la clairance de la créatinine) entre les patients. On estime que la variabilité interindividuelle (coefficient de variation en %) de l'ASC du tofacitinib est d'environ 23 % à 25 % chez les patients atteints de colite ulcéreuse.

### **Absorption**

Le tofacitinib est bien absorbé, sa biodisponibilité absolue étant de 74 % après l'administration de tofacitinib par voie orale. L'administration de tofacitinib en même temps qu'un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucun changement de l'ASC, mais a diminué la C<sub>max</sub> de 32 %. Dans le cadre des essais cliniques, tofacitinib a été administré sans égard aux repas.

### **Distribution**

Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution est de 87 L. La liaison du tofacitinib aux protéines est d'environ 40 %. Le tofacitinib se lie de préférence à l'albumine et ne semble pas se lier à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le tofacitinib se répartit également entre les globules rouges et le plasma.

### **Métabolisme**

L'élimination du tofacitinib se fait environ à 70 % par biotransformation hépatique et à 30 % par excrétion rénale de la molécule mère. La biotransformation du tofacitinib repose principalement sur la CYP3A4 et, à un degré moindre, sur la CYP2C19. Dans le cadre d'une étude portant sur l'administration de doses radiomarquées de tofacitinib à des sujets humains, plus de 65 % de la dose radiomarquée a été excrétée sous forme inchangée, et le taux restant de 35 % a été excrété sous forme de 8 métabolites, chacun représentant moins de 8 % de la

radioactivité totale. L'activité pharmacologique du tofacitinib est attribuable à la molécule mère.

## Élimination

Environ 94 % d'une dose radioactive de tofacitinib a été récupérée dans l'urine (80 %) et les fèces (14 %), la majorité de la radioactivité excrétée ayant été récupérée dans les 24 heures après l'administration de la dose.

**Tableau 18 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tofacitinib mesurés après l'administration de Tofacitinib en doses répétées de 10 mg 2 f.p.j. par voie orale ou d'une dose unique par voie i.v. chez des sujets humains**

	Administration par voie orale			Administration par voie intraveineuse	
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>(0-12 h)</sub> (ng·h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Volontaires en santé	79,4	3,0	311	25	87
Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	116	3,62	507	n.d. (aucune donnée sur la voie i.v.)	n.d. (aucune donnée sur la voie i.v.)
Patients atteints d'arthrite psoriasique	88,9	3,74	436	n.d. (aucune donnée sur la voie i.v.)	n.d. (aucune donnée sur la voie i.v.)
Patients atteints de colite ulcéreuse	91	3,05	404	n.d. (aucune donnée sur la voie i.v.)	n.d. (aucune donnée sur la voie i.v.)

n.d. : non disponible; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale; t<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination terminale; ASC<sub>0-12</sub> : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, de 0 à 12 heures après l'administration

## Populations et états pathologiques particuliers

### Polyarthrite rhumatoïde et colite ulcéreuse

**Enfants (< 18 ans) :** La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du tofacitinib chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Sandoz Tofacitinib ne devrait pas être utilisé chez cette population de patients.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Une analyse pharmacocinétique populationnelle réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a permis d'estimer que l'ASC de tofacitinib d'un patient de 80 ans était moins de 5 % supérieure à celle d'un patient de 55 ans. Des 3315 patients qui ont été inscrits aux études de phase I à V, au total, 505 patients (15 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 71 patients (2 %) avaient 75 ans ou plus. La fréquence des infections graves et des autres manifestations chez les sujets de 65 ans ou plus traités par tofacitinib était supérieure à celle notée chez les sujets de moins de 65 ans.

Des 4362 patients inscrits à [l'étude RA-VI](#), 1353 patients avaient 65 ans ou plus (891 traités par tofacitinib et 462, par un inhibiteur du TNF), dont 183 qui avaient plus de 70 ans (115 traités par tofacitinib et 68, par un inhibiteur du TNF). La fréquence des effets indésirables (y compris



infections graves, mortalité de toutes causes, manifestations cardiovasculaires, cancers, cancer de la peau non mélanique, perforations du tube digestif, pneumopathie interstitielle, thromboembolie veineuse et thromboembolie artérielle) chez les patients de 65 ans ou plus a été plus élevée que chez les moins de 65 ans.

Il n'y a pas eu suffisamment de patients âgés traités par tofacitinib (n = 77) dans le programme sur la colite ulcéreuse pour étudier de façon adéquate les effets de tofacitinib dans cette population. Étant donné que la fréquence des infections est plus élevée dans la population de patients âgés en général, il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'il faut traiter des personnes âgées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Sexe :** Selon les données d'une analyse pharmacocinétique populationnelle, on a estimé que les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde présentaient une ASC de tofacitinib de 7 % inférieure à celle des hommes atteints de polyarthrite rhumatoïde. On a estimé que les femmes atteintes de colite ulcéreuse présentaient une ASC de tofacitinib de 15,2 % supérieure à celle des hommes atteints de colite ulcéreuse.

**Origine ethnique :** Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucune différence importante (< 5 %) des ASC de tofacitinib n'a été estimée entre les patients de race blanche, de race noire et d'origine asiatique. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, les données d'une analyse pharmacocinétique populationnelle ont indiqué que les patients d'origine asiatique présentaient une ASC de tofacitinib supérieure de 7,3 % à celle des patients non asiatiques. Une fréquence d'effets indésirables plus élevée a été observée chez les patients d'origine asiatique. Par conséquent, tofacitinib doit être administré avec prudence aux patients d'origine asiatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Poids des patients :** Une analyse pharmacocinétique populationnelle réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a révélé que l'exposition générale (ASC) à tofacitinib chez des patients dont le poids corporel se situe dans les extrêmes (40 kg, 140 kg) était comparable à celle notée chez un patient de 70 kg. Une relation pratiquement linéaire a été observée entre le poids corporel et le volume de distribution, ce qui a entraîné une concentration maximale (C<sub>max</sub>) plus élevée et une concentration minimale (C<sub>min</sub>) plus basse chez les patients de poids plus léger. Toutefois, cette différence n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente. On estime que la variabilité interindividuelle (coefficient de variation en %) de l'ASC de tofacitinib se situe à 27 % environ. Les données d'une analyse pharmacocinétique populationnelle chez des patients atteints de colite ulcéreuse ont également révélé que l'ASC de tofacitinib n'a pas été modifiée de façon significative selon le poids du patient.

**Insuffisance hépatique :** tofacitinib est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Les sujets ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée présentaient des ASC de tofacitinib supérieures de 3 % et de 65 %, respectivement, comparativement aux sujets en santé.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de tofacitinib en présence d'une insuffisance hépatique légère. tofacitinib XR n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Par conséquent, tofacitinib XR ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

La dose quotidienne totale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée est la moitié de la dose quotidienne totale recommandée chez les patients ayant une fonction hépatique normale. La posologie recommandée de tofacitinib est de 5 mg 2 f.p.j. lorsque la posologie indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 10 mg 2 f.p.j.; la posologie recommandée de tofacitinib est de 5 mg 1 f.p.j. lorsque la posologie indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg 2 f.p.j. (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le tofacitinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou les patients porteurs du virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (résultat positif au dosage sérologique); il ne doit donc pas être administré à ces populations de patients.

**Insuffisance rénale :** Les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère présentaient des ASC de tofacitinib supérieures de 37 %, de 43 % et de 123 %, respectivement, comparativement aux sujets en santé. Chez les sujets hémodialysés atteints d'insuffisance rénale terminale, la contribution de la dialyse à la clairance totale du tofacitinib était relativement faible.

Chez les sujets hémodialysés atteints d'insuffisance rénale terminale, l'ASC moyenne a été supérieure d'environ 40 % aux valeurs observées chez des témoins historiques en bonne santé, ce qui concorde avec la part de 30 % de la clairance rénale à la clairance totale du tofacitinib. Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale terminale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de Sandoz Tofacitinib en présence d'une insuffisance rénale légère.

Par conséquent, l'administration de tofacitinib XR n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, y compris les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale terminale.

La dose quotidienne totale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, qu'ils soient hémodialysés ou non, est la moitié de la dose quotidienne totale recommandée chez les patients ayant une fonction rénale normale. La posologie recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 2 f.p.j. lorsque la posologie indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 10 mg 2 f.p.j.; la posologie recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 1 f.p.j. lorsque la posologie indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg 2 f.p.j. (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

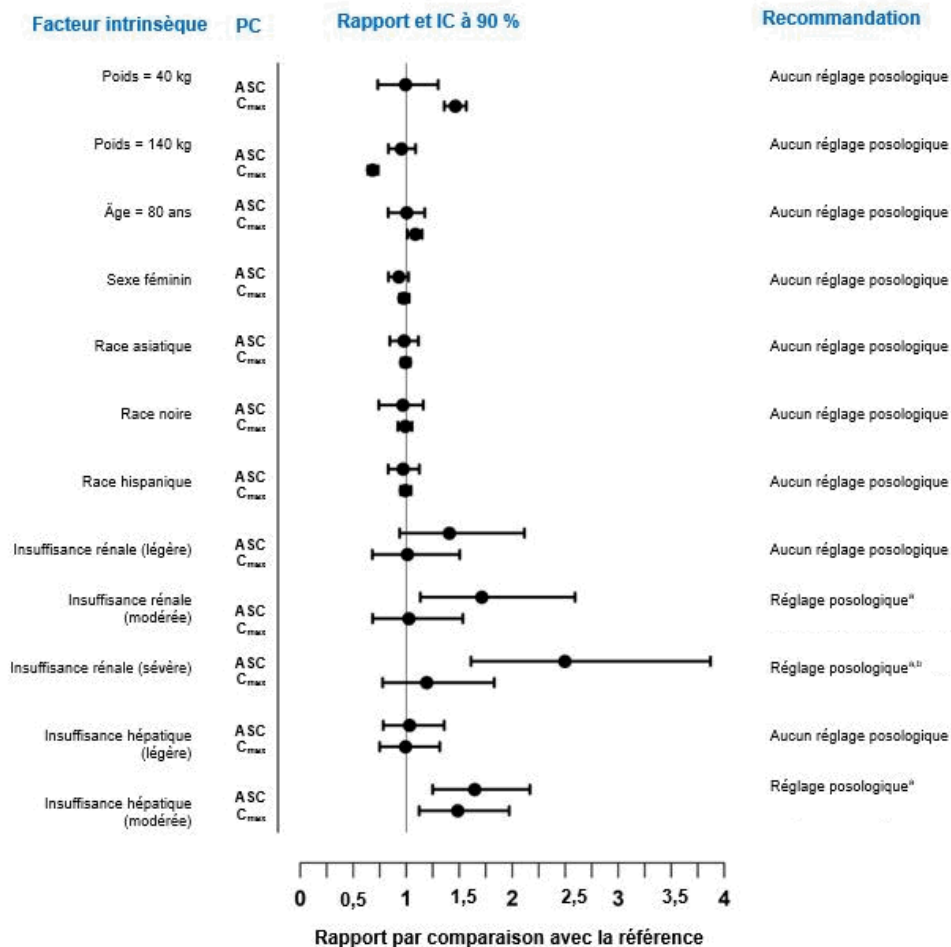
Au cours des essais cliniques, tofacitinib n'a pas été évalué chez les patients dont les valeurs initiales de clairance de la créatinine (estimées par l'équation Cockcroft-Gault) étaient inférieures à 40 mL/min.

**Polymorphisme génétique :** Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{(0-\infty)}$  du tofacitinib après l'administration de tofacitinib chez les métaboliseurs lents de la CYP2C19 (porteurs des allèles CYP2C19\*2/\*2, CYP2C19\*2/\*3 ou CYP2C19\*3/\*3) étaient supérieures de 15 % et de 17 % environ, respectivement, à celles des métaboliseurs normaux, indiquant que la CYP2C19

contribue faiblement à la clairance de tofacitinib.

Les effets des facteurs intrinsèques sur la pharmacocinétique du tofacitinib après l'administration de tofacitinib sont résumés à la figure 3 où sont présentées aussi les recommandations sur les réglages posologiques.

**Figure 3 : Effets des facteurs intrinsèques sur la pharmacocinétique du tofacitinib**



IC : intervalle de confiance; PC : pharmacocinétique

Note : Les valeurs de référence de comparaison relatives au poids, à l'âge, au sexe et à la race sont 70 kg, 55 ans, le sexe masculin et la race blanche, respectivement; les groupes de référence pour les données sur l'insuffisance rénale et hépatique sont les sujets ayant une fonction rénale et une fonction hépatique normales.

a) Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 1 f.p.j. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, la dose recommandée est la moitié de la dose totale quotidienne indiquée chez les patients ayant une fonction rénale et une fonction hépatique normales, c.-à-d. que la posologie recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 2 f.p.j. lorsque la posologie indiquée en présence d'une fonction rénale et d'une fonction hépatique normales est de 10 mg 2 f.p.j. et que la posologie recommandée de Sandoz Tofacitinib est de 5 mg 1 f.p.j. lorsque la posologie indiquée en présence d'une fonction rénale et d'une fonction hépatique normales est de 5 mg 2 f.p.j.

b) L'administration de doses additionnelles après la dialyse n'est pas nécessaire.

### **Arthrite psoriasique**

Les résultats de l'analyse pharmacocinétique populationnelle réalisée chez des patients atteints d'arthrite psoriasique évolutive concordaient avec les résultats observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

### **Ankylosing Spondylitis**

Results from population PK analysis in patients with active AS were consistent with those in patients with RA.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver dans le contenant d'origine entre 15 et 30 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Ces renseignements ne sont pas disponibles pour ce produit pharmaceutique.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : citrate de tofacitinib

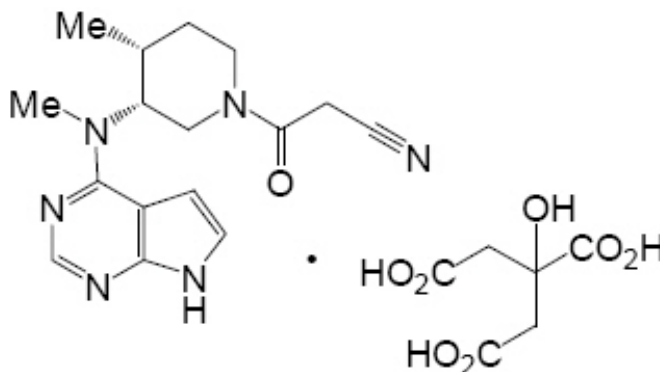
Nom chimique : Monocitrate de 3-{{(3R,4R)-4-méthyl-3-[méthyl(7Hpyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]pipéridin-1-yl}-3-oxopropanenitrile

Ou

(3R,4R)-4-méthyl-3-(méthyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-β-oxo-1-pipéridinepropanenitrile, 2-hydroxy-1,2,3- sel de citrate de propanetricarboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O•C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>; 504,49 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche à blanc cassé. Soluble dans le N, N-Diméthylacétamide, insoluble ou très peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol (96%)

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques, par indication

##### Polyarthrite rhumatoïde

###### Description des essais cliniques

L'efficacité et l'innocuité du tofacitinib ont été évaluées dans le cadre de cinq études multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, menées chez des patients de 18 ans ou plus atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive diagnostiquée conformément aux critères de l'ACR (American College of

Rheumatology). Les patients présentaient ≥ 6 articulations sensibles et ≥ 6 articulations enflées au moment de la répartition aléatoire (≥ 4 articulations enflées et ≥ 4 articulations sensibles dans le cas de l'étude II). Tofacitinib, à 5 ou à 10 mg, 2 f.p.j., a été administré en monothérapie

(étude I) et en association avec des ARMM non biologiques (étude II) à des patients qui n'ont pas répondu de façon adéquate aux

ARMM (non biologiques ou biologiques). Tofacitinib à 5 ou à 10 mg, 2 f.p.j., a été administré en association avec le méthotrexate à des patients qui n'ont pas bien répondu au MTX (études III et IV) ou qui ont présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance à au moins un agent biologique inhibiteur du TNF approuvé (étude V).

Les principaux paramètres d'évaluation des études I et V étaient les suivants : la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20, la variation moyenne du score HAQ-DI depuis le début de l'étude et la proportion de patients ayant obtenu un score DAS28-4(VS) inférieur à 2,6 au 3e mois. Les principaux critères d'évaluation des études II, III et IV étaient les suivants : la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 au 6e mois, la variation moyenne du score HAQ-DI entre le début de l'étude et le 3e mois et la proportion de patients ayant obtenu un score DAS28-4(VS) inférieur à 2,6 au 6e mois.

Les caractéristiques démographiques initiales étaient généralement similaires dans tous les groupes de traitement de chaque étude et comparables entre les études. L'âge moyen des patients variait de 50 à 56 ans. La plupart des patients (de 80 à 87 %) étaient des femmes. À l'exception de l'étude A3921044 (46 %), la majorité des patients (de 55 à 86 %) de chaque étude étaient de race blanche. Les données démographiques de chaque étude sont présentées au tableau 20.

[L'étude RA-VI](#) (A3921133) était une étude multicentrique de non-infériorité sans insu (à critères évalués à l'insu), à répartition aléatoire et à 3 groupes parallèles, visant à évaluer l'innocuité chez des patients ayant reçu un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou sévère qui étaient traités par une dose stable de méthotrexate. Ont participé à cette étude 4362 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui étaient traités, et avaient 50 ans ou plus et au moins un autre facteur de risque CV en plus de la polyarthrite rhumatoïde. Les facteurs de risque CV étaient définis comme suit : tabagisme actuel, diagnostic d'hypertension, diabète de type 2, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie comprenant une intervention de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angine instable, syndrome coronarien aigu et présence d'une maladie extra-articulaire associée à la polyarthrite rhumatoïde, p. ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie due à une maladie chronique, manifestations pulmonaires.

Les patients ont été affectés au hasard, dans un rapport 1:1:1, à un traitement par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. ou un inhibiteur du TNF (adalimumab à 40 mg par voie s.-c. toutes les 2 semaines en Amérique du Nord ou étanercept à 50 mg par voie s.-c. toutes les semaines dans le reste du monde). Point à noter, conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019, la dose de tofacitinib dans le groupe 10 mg 2 f.p.j. de l'étude a été réduite à 5 mg 2 f.p.j. lorsqu'il a été déterminé que la fréquence d'embolie pulmonaire était accrue dans le groupe tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. par rapport au groupe inhibiteur du TNF. En outre, la mortalité de toutes causes était plus élevée dans le groupe tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. que dans les groupes inhibiteur du TNF et tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. Dans les données finales de l'étude, l'analyse des patients du groupe tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. a été basée sur le traitement initial attribué lors de la répartition aléatoire. Les

coparamètres d'évaluation principaux étaient les manifestations cardiovasculaires graves confirmées et les cancers (à l'exclusion du cancer de la peau non mélanique) confirmés, lesquels ont fait l'objet d'une analyse principale visant à évaluer la non-infériorité de tofacitinib aux deux doses combinées par rapport à l'inhibiteur du TNF utilisé comme témoin. Les résultats ont montré que les critères de non-infériorité prédéfinis pour ces coparamètres d'évaluation principaux n'ont pas été remplis dans le cadre de la comparaison principale des deux doses combinées de tofacitinib et de l'inhibiteur du TNF (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 19 : Résumé des données démographiques des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant participé aux études cliniques

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Femmes (%)	Durée moyenne de la maladie (ans)
<b>Études évaluant les ARMM en traitement de fond*</b>						
A3921046 Étude II Sync	MC, DI, GP, CP, R, ARMM en traitement de fond 12 mois	Tofacitinib à 5 ou à 10 mg 2 f.p.j. Placebo → 5 mg Placebo → 10 mg Les patients NR passent à l'étape suivante au 3 <sup>e</sup> mois Tous les patients passent à l'étape suivante au 6 <sup>e</sup> mois	792	52,3 (18 et 86)	81,4	8,1 à 10,2
A3921064 Étude III Standard	MC, DI, GP, CP, R, MTX en traitement de fond 12 mois	Tofacitinib à 5 ou à 10 mg 2 f.p.j. Placebo → 5 mg Placebo → 10 mg Adalimumab à 40 mg, par voie s.-c., toutes les 2 semaines Les patients NR passent à l'étape suivante au 3 <sup>e</sup> mois Tous les patients passent à l'étape suivante au 6 <sup>e</sup> mois	717	52,9 (18 et 83)	81,7	6,9 à 9,0
A3921044 (analyse d'un an) Étude IV Scan	MC, DI, GP, CP, R, MTX en traitement de fond 24 mois	Tofacitinib à 5 ou à 10 mg 2 f.p.j. Placebo → 5 mg Placebo → 10 mg Les patients NR passent à l'étape suivante au 3 <sup>e</sup> mois Tous les patients passent à l'étape suivante au 6 <sup>e</sup> mois	797	[52,0-53,7]** (18-82)	85,2	8.8-9.5
A3921032 Étude V Step	MC, DI, GP, CP, R, MTX en traitement de fond 6 mois	Tofacitinib à 5 ou à 10 mg 2 f.p.j. Placebo → Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au 3 <sup>e</sup> mois Placebo → Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. au 3 <sup>e</sup> mois	399	55,0 (20-84)	84,0	11,2 à 13,0
<b>Études évaluant la monothérapie</b>						
A3921133	MC, DI, GP, CP,	Tofacitinib à 5 ou à 10 mg 2 f.p.j.	610	51,8	86,6	7,3 à 8,6



N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Femmes (%)	Durée moyenne de la maladie (ans)
(Étude RA-VI) Surveillance	R 6 mois	Placebo → Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au 3 <sup>e</sup> mois Placebo → Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. au 3 <sup>e</sup> mois		(21-81)		
Étude évaluant l'innocuité après l'approbation						
A3921133 (Étude RA-VI) Surveillance	MC, GP, R, SI ~ 5 ans	Tofacitinib à 5 mg ou à 10 mg 2 f.p.j.*** Adalimumab à 40 par voie s.-c., toutes les 2 semaines (Amérique du Nord) Étanercept à 50 mg par voie s.-c., toutes les semaines (reste du monde)	4362	61,15 (50 à 88)	78,2	10,2 à 10,4

\* En plus du traitement qui leur a été assigné au hasard, tous les patients qui ont participé aux études évaluant les ARMM en traitement de fond ont également reçu le méthotrexate (traitement précisé dans les études 1032, 1044 et 1064, permis dans l'étude 1046) ou un autre ARMM, le méthotrexate chez la plupart des sujets (étude 1046).

\*\* Minimum et maximum des valeurs moyennes dans les groupes de traitement

\*\*\* Le groupe de traitement tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. représente les données des patients qui sont passés de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. au cours de l'étude par suite d'une modification apportée à l'étude conformément à une recommandation du comité de surveillance des données d'innocuité en février 2019.

n : nombre de patients répartis aléatoirement, MC : multicentrique, DI : double insu, GP : groupe parallèle, CP : comparative avec placebo, R : répartition aléatoire, NR : non répondeur (patient qui n'a pas réussi à obtenir une amélioration d'au moins 20 % entre le début de l'étude et le 3<sup>e</sup> mois quant au nombre d'articulations enflées et sensibles/douloureuses), MTX : méthotrexate, ARMM : antirhumatismal modificateur de la maladie, s.-c. : sous-cutanée, LD : longue durée; SI : sans insu

## Résultats de l'étude

### Réponse clinique

Au cours des études I et V, les patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. présentaient des taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 statistiquement supérieurs au 3<sup>e</sup> mois, par rapport aux patients recevant le placebo. Lors des études II, III et IV, les patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. présentaient des taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 statistiquement supérieurs au 3<sup>e</sup> mois et au 6<sup>e</sup> mois, par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 20). Au cours des études I, II et V, une augmentation du taux de réponse ACR20 (par rapport au placebo) a été observée en l'espace de 2 semaines. Au cours des études II, III et IV, les taux de réponse ACR se sont maintenus jusqu'au 12<sup>e</sup> mois chez les patients traités par tofacitinib.

Le pourcentage de patients ayant obtenu des réponses ACR20 à chaque visite de l'étude IV est présenté à la figure 4. Des réponses similaires ont été observées lors des études I, II, III et V.

La proportion de patients ayant obtenu un score DAS28-4(VS) inférieur à 2,6 pour chacune des études est indiquée au tableau 21.

### Réponse sur le plan de la capacité fonctionnelle

L'amélioration de la capacité fonctionnelle a été évaluée au moyen du questionnaire HAQ-DI. Les patients qui recevaient tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ont obtenu une amélioration significativement supérieure de la capacité fonctionnelle entre le début de l'étude et le 3<sup>e</sup> mois (études I, II, III et V), comparativement aux patients sous placebo. Lors des études I et II, les patients qui recevaient tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ont obtenu une amélioration significativement supérieure de la capacité fonctionnelle comparativement aux patients sous placebo dès la 2<sup>e</sup> semaine. Lors de l'étude III, l'amélioration moyenne du score HAQ-DI s'est maintenue jusqu'au 12<sup>e</sup> mois chez les patients traités par tofacitinib. Au 3<sup>e</sup> mois, les patients recevant tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. présentaient des diminutions des scores HAQ-DI par rapport aux valeurs notées au début de l'étude (tableau 22) qui n'étaient pas inférieures à celles observées chez les patients du groupe traités par l'adalimumab.

Tableau 20 : Proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR

	Pourcentage de patients										
	Monothérapie		Patients ayant une réponse insatisfaisante aux ARMM		Patients ayant une réponse insatisfaisante au MTX			Patients ayant une réponse insatisfaisante au MTX		Patients ayant une réponse insatisfaisante aux inhibiteurs du TNF	
	Étude I (SOLO)		Étude II (SYNC)		Étude III (Standard)			Étude IV (SCAN)		Étude V (STEP)	
Taux de réponse	PBO	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.	PBO + ARMM	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + ARMM	PBO + MTX	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX	ADA 40 mg toutes les sem. + MTX	PBO + MTX	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX	PBO	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX
	N=120	N=241	N=157	N=311	N=106	N=196	N=199	N=154	N=309	N=131	N=132
<b>ACR20<sup>†</sup></b> au 3 <sup>e</sup> mois au 6 <sup>e</sup> mois	27% n.d.	60%*** 69%	27% 31%	56%*** 53%***	26% 28%	61%*** 52%***	56%*** 47%**	27% 25%	56%*** 51%***	24% NA	42%* 52%
<b>ACR50<sup>††</sup></b> au 3 <sup>e</sup> mois au 6 <sup>e</sup> mois	13% n.d.	31%*** 42%	10% 13%	27%*** 34%***	7% 12%	34%*** 37%***	24%*** 28%**	8% 8%	29%*** 32%***	8% NA	27%*** 37%
<b>ACR70<sup>††</sup></b> au 3 <sup>e</sup> mois au 6 <sup>e</sup> mois	6% n.d.	15%* 22%	2% 3%	8%** 13%***	2% 2%	12%** 20%***	9%* 9%*	3% 1%	11%** 15%***	2% NA	14%** 16%

\* p < 0,05, tofacitinib vs placebo + MTX/ARMM

\*\* p < 0,001, tofacitinib vs placebo + MTX/ARMM

\*\*\* p < 0,0001, tofacitinib vs placebo + MTX/ARMM

† Principal paramètre d'évaluation, erreurs de type I limitées

†† Paramètre d'évaluation secondaire, erreurs de type I non limitées

Figure 4 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 par visite dans l'étude IV

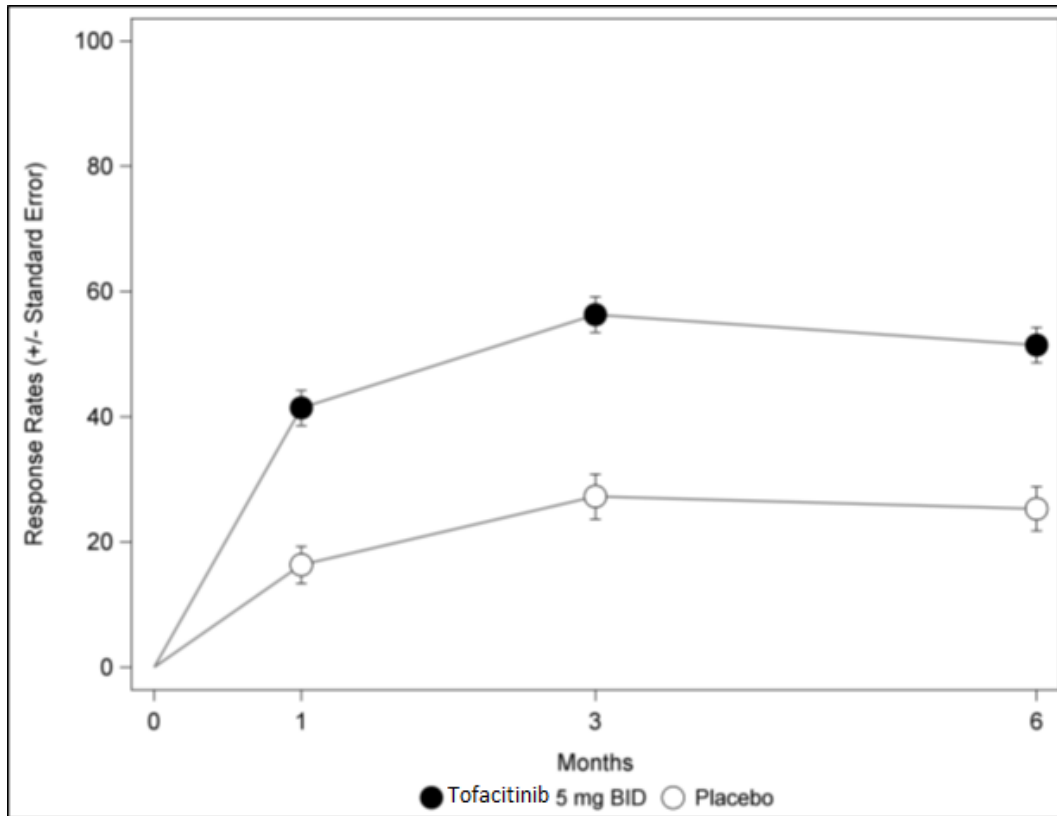


Tableau 21 : Proportion de patients ayant obtenu un score DAS28-4(VS) &lt; 2,6

Score DAS28-4 (VS) < 2,6	Monothérapie		Patients ayant une réponse insatisfaisante aux ARMM		Patients ayant une réponse insatisfaisante au MTX			Patients ayant une réponse insatisfaisante au MTX		Patients ayant une réponse insatisfaisante aux inhibiteurs du TNF	
	Étude I (SOLO)		Étude II (SYNC)		Étude III (Standard)			Étude IV (SCAN)		Étude V (STEP)	
	PBO	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.	PBO + ARMM	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + ARMM	PBO + MTX	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX	ADA 40 mg toutes les sem. + MTX	PBO + MTX	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX	PBO	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX
	N=122	N=243	N=159	N=315	N=108	N=204	N=204	N=160	N=321	N=132	N=133
Proportion de patients ayant une réponse au 3 <sup>e</sup> mois (n)	4 % (5)	5 % (13)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2 % (2)	6 % (8)
Proportion de patients ayant une réponse au 6 <sup>e</sup> mois (n)	n.d.	n.d.	3 % (4)	8 %* (24)	1 % (1)	5 % (11)	6 %* (12)	1 % (2)	6 % <sup>†</sup> (19)	n.d.	n.d.

\* Valeur statistiquement significative ( $p < 0,05$ )

† L'emploi de la méthode descendante dans l'étude IV n'a pas permis d'établir si la différence était statistiquement significative.

2 f.p.j. : 2 fois par jour, DAS : score de l'activité de la maladie (Disease Activity Score), VS : vitesse de sédimentation, N : nombre de patients, n : nombre de patients satisfaisant aux critères prédéfinis

Tableau 22 : Variation moyenne du score HAQ-DI entre le début et la fin de l'étude

	Monothérapie		Patients ayant une réponse insatisfaisante aux ARMM		Patients ayant une réponse insatisfaisante au MTX			Patients ayant une réponse insatisfaisante au MTX		Patients ayant une réponse insatisfaisante aux inhibiteurs du TNF	
	Étude I (SOLO)		Étude II (SYNC)		Étude III (Standard)			Étude IV (SCAN)		Étude V (STEP)	
<b>Variation moyenne du score HAQ-DI (MC)</b>	PBO N=109	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. N=237	PBO + ARMM N=147	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + ARMM N=292	PBO + MTX N=98	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX N=188	ADA 40 mg toutes les sem. + MTX N=190	PBO + MTX N=146	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX N=294	PBO N=118	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. + MTX N=117
<b>Au 3<sup>e</sup> mois *</b>	-0,22	-0,51***	-0,21	-0,47***	-0,25	-0,56***	-0,51***	-0,15	-0,4 <sup>†</sup>	-0,18	-0,43**

\* Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité

\*\*  $p < 0,001$ , tofacitinib vs placebo + MTX/ARMM

\*\*\*  $p < 0,0001$ , tofacitinib vs placebo + MTX/ARMM

† L'emploi de la méthode descendante dans l'étude IV n'a pas permis d'établir si la différence était statistiquement significative.

IC : intervalle de confiance; f.p.j. : fois par jour; N : nombre de patients; MC : méthode des moindres carrés

Les résultats sont obtenus à partir du modèle linéaire pour données longitudinales avec la variation par rapport au début de l'étude correspondant à une variable dépendante et le traitement, la

visite initiale et la région correspondant aux effets fixes, et le patient correspondant à l'effet aléatoire.

## Arthrite psoriasique

### Description des essais cliniques

L'efficacité et l'innocuité de tofacitinib ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques comparatives avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menées chez 816 patients de 18 ans ou plus atteints d'arthrite psoriasique évolutive. Tous les patients étaient atteints d'arthrite psoriasique évolutive depuis au moins 6 mois, selon les critères CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis; critères de classification de l'arthrite psoriasique), présentaient au moins 3 articulations sensibles/douloureuses et au moins 3 articulations enflées lors de la sélection et au début de l'étude ainsi qu'une poussée évolutive de psoriasis en plaques lors de la sélection. Des patients atteints de diverses formes d'arthrite psoriasique (non mutuellement exclusives) ont été recrutés dans les deux études cliniques : atteinte de < 5 articulations ou atteinte asymétrique (21 %), atteinte de ≥ 5 articulations (90 %), atteinte interphalangienne distale (61 %), arthrite mutilante (8 %), enthésite (80 %), dactylite (53 %), lésions psoriasiques sur > 3 % de la surface corporelle totale (69 %) ou spondylite (19 %). Ils avaient reçu un diagnostic d'arthrite psoriasique depuis une période médiane de 5,5 ans (médiane des min.-max. : 3,0-6,0 ans). Parmi les sujets répartis au hasard au cours des études cliniques comparatives à double insu, 54,2 % étaient des femmes et 94,6 % étaient de race blanche. L'âge moyen des patients était de 48,9 ans; 77 d'entre eux (9,4 %) avaient 65 ans ou plus. Tous les patients devaient recevoir un traitement par une dose stable d'ARMM synthétiques classiques (méthotrexate dans 78 % des cas, sulfasalazine dans 13 % des cas, léflunomide dans 7 % des cas et autre ARMM synthétique classique dans 1 % des cas), et ils étaient autorisés à recevoir en dose faible stable une corticothérapie par voie orale (21 % recevaient l'équivalent de ≤ 10 mg/jour de prednisone) et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS; 57 %).

Aux fins des deux études cliniques, les paramètres d'évaluation principaux étaient la réponse ACR20 et la variation du score HAQ-DI entre le début de l'étude et le 3e mois.

L'étude clinique PsA-I (A3921091), d'une durée de 12 mois, a été réalisée auprès de 422 patients qui avaient obtenu une réponse insatisfaisante à un ARMM synthétique classique (67 % et 33 % avaient obtenu une réponse insatisfaisante à 1 ARMM synthétique classique ou à ≥ 2 ARMM synthétiques classiques, respectivement) et qui n'avaient jamais reçu d'ARMM biologique inhibiteur du TNF (anti-TNF).

Après répartition aléatoire selon un rapport de 2:2:2:1:1, les patients ont reçu l'un des traitements suivants : tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., adalimumab à 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, passage du placebo à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ou passage du placebo à tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., respectivement; le médicament à l'étude était ajouté au traitement de fond par un ARMM synthétique classique. À la visite du 3e mois, tous les patients affectés au placebo passaient à un traitement à l'insu par une dose de tofacitinib préétablie (5 ou 10 mg 2 f.p.j.). Le plan de l'étude PsA-I n'était pas conçu pour démontrer la non-infériorité ou la supériorité du tofacitinib par rapport à l'adalimumab.

L'étude clinique PsA-II (A3921125), d'une durée de 6 mois, a été réalisée auprès de 394 patients

qui avaient obtenu une réponse insatisfaisante à au moins 1 anti-TNF homologué (66 %, 19 % et 15 % avaient obtenu une réponse insatisfaisante à 1 anti-TNF, à 2 anti-TNF ou à  $\geq 3$  anti-TNF, respectivement). Après répartition aléatoire selon un rapport de 2:2:1:1, les patients ont reçu l'un des traitements suivants : tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., passage du placebo à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ou passage du placebo à tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j., respectivement; le médicament à l'étude était ajouté au traitement de fond par un ARMM synthétique classique. À la visite du 3e mois, les patients affectés au placebo passaient à un traitement à l'insu par une dose de tofacitinib préétablie (5 ou 10 mg 2 f.p.j.), comme dans l'étude PsA-I.

### Réponse clinique

#### Signes et symptômes

Après 3 mois, les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 dans l'étude PsA-I ainsi que les taux de réponse ACR20 et ACR50 dans l'étude PsA-II pour les patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. étaient plus élevés ( $p \leq 0,05$ ) que dans le groupe placebo; le taux de réponse ACR70 était également plus élevé dans le groupe tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. que dans le groupe placebo dans l'étude PsA-II, mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p > 0,05$ ) (tableau 23).

**Tableau 23 : Proportion (%) de patients atteints d'arthrite psoriasique ayant obtenu une réponse clinique et variation moyenne depuis le début de l'étude dans les études PsA-I et PsA-II**

	Patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux ARMM synthétiques classiquesa (jamais traités par des anti-TNF)			Patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux anti-TNF <sup>b</sup>	
	Étude PsA-I			Étude PsA-II <sup>c</sup>	
Groupe de traitement	Placebo	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.	Adalimumab à 40 mg/2 sem., voie s.-c. <sup>f</sup>	Placebo	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.
N	105	107	106	131	131
ACR20					
3 <sup>e</sup> mois	33%	50%*	52%	24%	50%***
6 <sup>e</sup> mois	NA	59%	64%	NA	60%
12 <sup>e</sup> mois	NA	68%	60%	-	-
ACR50					
3 <sup>e</sup> mois	10%	28%**	33%	15%	30%*
6 <sup>e</sup> mois	NA	38%	42%	NA	38%
12 <sup>e</sup> mois	NA	45%	41%	-	-
ACR70					
3 <sup>e</sup> mois	5%	17%*	19%	10%	17%



	Patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux ARMM synthétiques classiquesa (jamais traités par des anti-TNF)			Patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux anti-TNF <sup>b</sup>	
	Étude PsA-I			Étude PsA-II <sup>c</sup>	
Groupe de traitement	Placebo	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.	Adalimumab à 40 mg/2 sem., voie s.-c. <sup>ff</sup>	Placebo	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.
6 <sup>e</sup> mois	NA	18%	30%	NA	21%
12 <sup>e</sup> mois	NA	23%	29%	-	-
Δ du LEI <sup>d</sup>					
3 <sup>e</sup> mois	-0.4	-0.8	-1.1	-0.5	-1.3
6 <sup>e</sup> mois	NA	-1.3	-1.3	NA	-1.5
12 <sup>e</sup> mois	NA	-1.7	-1.6	-	-
Δ du DSS <sup>d</sup>					
3 <sup>e</sup> mois	-2.0	-3.5	-4.0	-1.9	-5.2
6 <sup>e</sup> mois	NA	-5.2	-5.4	NA	-6.0
12 <sup>e</sup> mois	NA	-7.4	-6.1	-	-
PASI75 <sup>e</sup>					
3 <sup>e</sup> mois	15%	43%***	39%	14%	21%
6 <sup>e</sup> mois	NA	46%	55%	NA	34%
12 <sup>e</sup> mois	NA	56%	56%	-	-

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$  pour le traitement actif par rapport au placebo au 3e mois (statistiquement significatif); avec correction pour les erreurs de type I.

Abbréviations : Δ du LEI : variation du *Leeds Enthesitis Index* (indice d'évaluation de l'enthésite de Leeds) par rapport au début de l'étude; Δ du DSS : variation du *Dactylitis Severity Score* (score de gravité de la dactylite) par rapport au début de l'étude; ACR20/50/70 : amélioration  $\geq 20\%$ ,  $50\%$ ,  $70\%$  selon l'American College of Rheumatology; ARMM : antirhumatismal modificateur de la maladie; N : nombre de patients répartis de manière aléatoire et traités; s.o. : sans objet, étant donné que les données sur le placebo ne sont pas disponibles après le 3e mois (après le 3e mois, les patients passaient à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ou à tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.); s.-c. : sous-cutanée; /2 sem. : toutes les deux semaines; PASI : *Psoriasis Area and Severity index*; PASI75 : amélioration  $\geq 75\%$  du score PASI.

- Réponse insatisfaisante à au moins un ARMM synthétique classique soit parce qu'il n'était pas jugé suffisamment efficace, soit parce qu'il était mal toléré.
- Réponse insatisfaisante à au moins un anti-TNF soit parce qu'il n'était pas jugé suffisamment efficace, soit parce qu'il était mal toléré.
- L'étude PsA-II a duré 6 mois.
- On ne peut déclarer que les résultats sont significatifs sur le plan statistique pour ces paramètres d'évaluation en raison de l'application de la méthode descendante. Le score initial était  $> 0$  chez ces patients.
- Chez les patients présentant une surface corporelle touchée  $\geq 3\%$  et un score PASI  $> 0$  au départ.
- Erreurs de type I non limitées dans ce groupe.

En plus de la réponse ACR obtenue, chez les sujets des études PsA-I et PsA-II traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., une amélioration soutenue de chaque composante de la réponse ACR

– nombre d’articulations sensibles/douloureuses et nombre d’articulations enflées, évaluation de la douleur arthritique par le patient, évaluation globale de l’arthrite par le patient et par le médecin, score HAQ-DI et taux de CRP – a été notée entre le début et le 3e mois, par rapport aux patients sous placebo (tableau 24).

**Tableau 24 : Composantes de la réponse ACR au début et au 3e mois des études PsA-I et PsA-II**

Groupe de traitement	Patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux ARMM synthétiques classiques (jamais traités par des anti-TNF)			Patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux anti-TNF	
	Étude PsA-I			Étude PsA-II	
	Placebo	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.	Adalimumab à 40 mg/2 sem., voie s.-c.	Placebo	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.
N au début de l'étude	105	107	106	131	131
Composante de la réponse ACR <sup>a</sup>					
Nombre d'articulations sensibles ou douloureuses (0-68)					
Début de l'étude	20,6	20,5	17,1	19,8	20,5
3e mois	14,6	12,2	10,8	15,1	11,5
Nombre d'articulations enflées (0-66)					
Début de l'étude	11,5	12,9	9,8	10,5	12,1
3e mois	7,1	6,3	4,0	7,7	4,8
Évaluation de la douleur arthritique par le patient <sup>b</sup>					
Début de l'étude	53,2	55,7	50,7	54,9	56,4
3e mois	44,7	34,7	32,5	48,0	36,1
Évaluation globale de l'arthrite par le patient <sup>b</sup>					
Début de l'étude	53,9	54,7	50,6	55,8	57,4
3e mois	44,4	35,5	32,9	49,2	36,9
HAQ-DI <sup>c</sup>					
Début de l'étude	1,11	1,16	1,10	1,25	1,26
3e mois	0,95	0,81	0,75	1,09	0,88
Évaluation globale de l'arthrite par le médecin <sup>b</sup>					
Début de l'étude	53,8	54,6	50,5	53,7	53,5
3e mois	35,4	29,5	26,3	36,4	27,0
Taux de CRP (mg/L)					
Début de l'étude	10,4	10,5	14,3	12,1	13,8
3e mois	8,60	4,02	3,10	11,44	7,72

a) Les données indiquées correspondent à la moyenne au début de l'étude et au 3<sup>e</sup> mois.

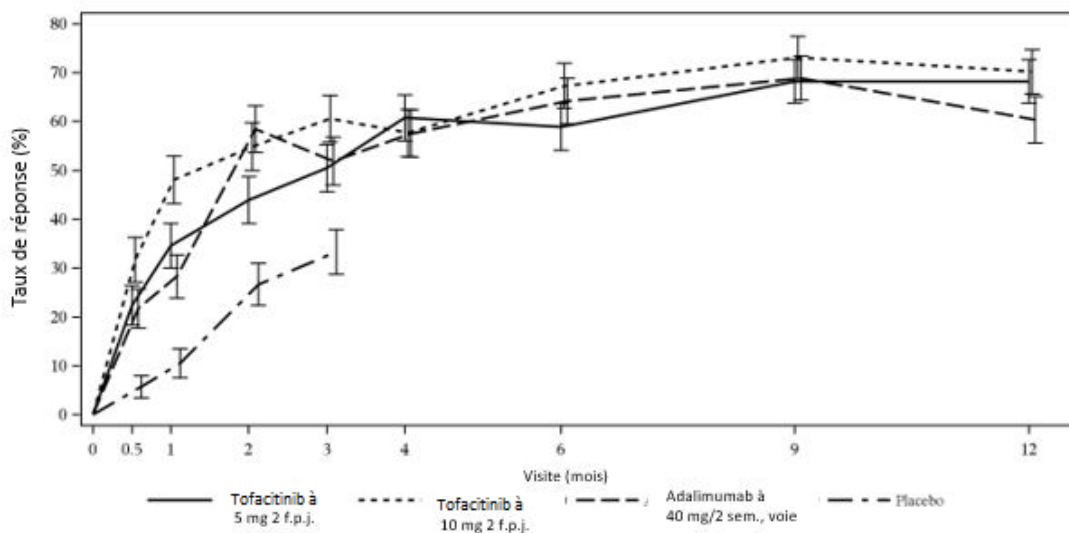
b) Échelle visuelle analogique; 0 = le meilleur résultat, 100 = le moins bon résultat.

c) HAQ-DI : *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (indice de capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de la santé); 0 = le meilleur résultat, 3 = le moins bon résultat; 20 questions; catégories : habillement et soins personnels, capacité de se lever, alimentation, marche, hygiène, capacité d'atteindre des objets, préhension et activités.

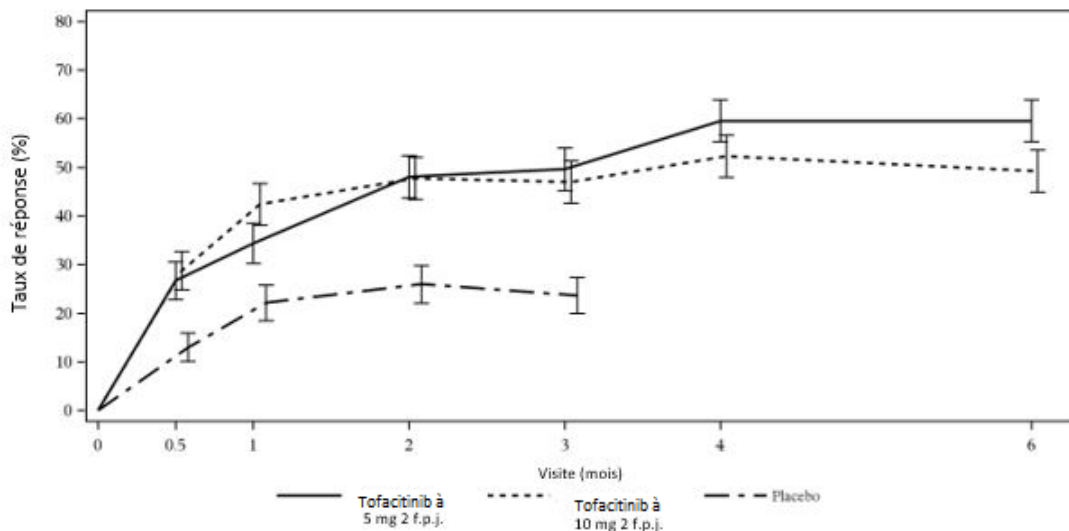
Le pourcentage de patients ayant obtenu des réponses ACR20 à chaque visite des études PsA-I et PsA-II est présenté à la figure 5. Dans les deux études, chez les patients traités par tofacitinib, le taux de réponse ACR20 était significativement plus élevé en l'espace de 2 semaines que dans le groupe placebo (figure 5).

**Figure 5 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR20 par visite**

**a) Jusqu'au 12<sup>e</sup> mois de l'étude PsA-I**



**b) Jusqu'au 6<sup>e</sup> mois de l'étude PsA-II<sup>a</sup>**



Au cours des études PsA-I et PsA-II, la comparaison de tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., de tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. et de l'adalimumab (étude PsA-I seulement) au placebo a donné des résultats significatifs ( $p \leq 0,05$ ) aux mois 0,5, 1, 2 et 3.

/2 sem. : toutes les 2 semaines; f.p.j. : fois par jour; s.-c. : sous-cutanée.

Les patients affectés par répartition aléatoire au groupe placebo sont passés à l'insu à un traitement par tofacitinib à 5 mg ou à 10 mg 2 f.p.j. au 3e mois; les résultats concernant la portion tofacitinib de la séquence placebo→tofacitinib (donc, après le 3e mois) ne sont pas inclus dans la figure, pour faciliter la lecture.

a) L'étude PsA-II a duré 6 mois.

### Capacité fonctionnelle

L'amélioration de la capacité fonctionnelle a été évaluée au moyen du questionnaire HAQ-DI. Les patients qui recevaient tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ont obtenu une amélioration significativement supérieure ( $p \leq 0,05$ ) de la capacité fonctionnelle entre le début de l'étude et le 3e mois, par rapport aux patients sous placebo (tableau 25).

**Tableau 25 : Variation du score HAQ-DI par rapport aux valeurs initiales lors des études PsA-I et PsA-II**

Groupe de traitement	Variation du score HAQ-DI selon la moyenne des moindres carrés (MMC) par rapport au début de l'étude				
	Patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux ARMM synthétiques classiques <sup>a</sup> (jamais traités par des anti-TNF)			Patients ayant obtenu une réponse insatisfaisante aux anti-TNF <sup>b</sup>	
	Étude PsA-I			Étude PsA-II	
	Placebo	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.	Adalimumab à 40 mg/2 sem., voie s.-c. <sup>c</sup>	Placebo	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j.
N	104	107	106	131	129
3 <sup>e</sup> mois	-0,18	-0,35*	-0,38	-0,14	-0,39***
6 <sup>e</sup> mois	s.o.	-0,45	-0,43	s.o.	-0,44
12 <sup>e</sup> mois	s.o.	-0,54	-0,45	s.o.	s.o.

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$  pour le traitement actif par rapport au placebo au 3<sup>e</sup> mois (statistiquement significatif); avec correction pour les erreurs de type I.

Abréviations : ARMM : antirhumatismal modificateur de la maladie; HAQ-DI : *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (indice de capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de la santé); N : nombre total de patients dans l'analyse statistique; s.-c. : sous-cutanée; /2 sem. : toutes les 2 semaines; s.o. : sans objet, étant donné que les données sur le placebo ne sont pas disponibles après le 3e mois (après le 3e mois, les patients passent à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. ou à tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.).

a) Réponse insatisfaisante à au moins un ARMM synthétique classique soit parce qu'il n'était pas jugé suffisamment efficace, soit parce qu'il était mal toléré.

b) Réponse insatisfaisante à au moins un anti-TNF soit parce qu'il n'était pas jugé suffisamment efficace, soit parce qu'il était mal toléré.

c) Erreurs de type I non limitées dans ce groupe

Au 3e mois des études PsA-I et PsA-II, le taux de réponse d'après le score HAQ-DI (diminution  $\geq 0,35$  unité du score par rapport à la valeur initiale) s'établissait à 53 % et à 50 %, respectivement, dans les groupes tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., à 31 % et à 28 %, respectivement, dans les groupes placebo et à 53 % dans le groupe adalimumab à 40 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée (étude PsA-I seulement).

## Spondylarthrite ankylosante

Le programme de développement clinique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de tofacitinib comprenait une étude comparative de confirmation avec placebo (étude AS-I). Les patients présentaient une maladie évolutive, définie par un score de 4 ou plus à l'indice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; indice de Bath d'activité de la spondylarthrite ankylosante) ainsi qu'à la question 2 du questionnaire BASDAI sur la douleur dorsale, bien qu'ils aient été traités par des AINS, des corticostéroïdes ou des ARMM.

L'étude AS-I est un essai clinique comparatif avec placebo de 48 semaines, mené à double insu et avec répartition aléatoire auprès de 269 adultes ayant obtenu une réponse insatisfaisante (réponse clinique insatisfaisante ou intolérance) à au moins 2 AINS. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir à l'insu soit tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., soit un placebo pendant 16 semaines, après quoi tous les patients passaient à tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. pour 32 autres semaines. Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 à la semaine 16.

Du début de l'étude à la semaine 16, approximativement 7 % et 21 % des patients prenaient en concomitance du méthotrexate ou de la sulfasalazine, respectivement. De plus, les patients étaient autorisés à recevoir des corticostéroïdes par voie orale en dose faible stable (8,6 % en ont reçu) et/ou des AINS (81,8 % en ont reçu) du début de l'étude à la semaine 48. Vingt-deux pour cent des patients avaient présenté une réponse insatisfaisante à 1 ou 2 inhibiteurs du TNF.

### Réponse clinique

À la semaine 16, les patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. avaient obtenu des améliorations supérieures des réponses ASAS 20 et ASAS 40, comparativement au groupe placebo (tableau 26). Les réponses des patients recevant tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. se sont maintenues entre la semaine 16 et la semaine 48.

**Tableau 26. Réponses ASAS 20 et ASAS 40 à la semaine 16 de l'étude AS-I**

	Placebo (N = 136) <sup>†</sup>	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. (N = 133) <sup>‡</sup>	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Réponse ASAS 20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Patients n'ayant jamais pris d'ARMMb	33	62	28 (15, 42)
RI-iTNF ou emploi d'un ARMMb (sans RI)	16	39	23 (1, 44)
Réponse ASAS 40*, %	13	41	28 (18, 38)**
Patients n'ayant jamais pris d'ARMMb	14	45	31 (19, 43)
RI-iTNF ou emploi d'un ARMMb (sans RI)	7	26	19 (2, 37)

<sup>†</sup> 105 patients n'ayant jamais pris d'ARMMb et 31 qui avaient présenté une RI-iTNF ou qui avaient déjà pris un ARMMb.

<sup>‡</sup> 102 patients n'ayant jamais pris d'ARMMb et 31 qui avaient présenté une RI-iTNF ou qui avaient déjà pris un

ARMMb.

\* Erreurs de type I limitées.

\*\*  $p < 0,0001$ .

RI-iTNF : réponse insatisfaisante à un inhibiteur du TNF

À la semaine 16, les améliorations des composantes de la réponse ASAS et d'autres mesures de l'activité de la maladie étaient plus importantes chez les patients ayant reçu tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. que chez ceux ayant reçu le placebo, comme le montre le tableau 27.

**Tableau 27. Composantes de la réponse ASAS et autres mesures de l'activité de la maladie à la semaine 16 de l'étude AS-I**

	Placebo (N=136)		Tofacitinib 5 mg 2 f.p.j. (N=133)		Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
	Début de l'étude (moyenne)	Semaine 16 (variation [MMC] par rapport au début de l'étude)	Début de l'étude (moyenne)	Semaine 16 (variation [MMC] par rapport au début de l'étude)	
Composantes ASAS					
-Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patienta <sup>a, *</sup>	7,0	-0,9	6,9	-2,5	-1,6 (-2,07, -1,05)**
-Ensemble des douleurs à la colonne vertébrale a, *	6,9	-1,0	6,9	-2,6	-1,6 (-2,10, -1,14)**
-Score BASFI <sup>b, *</sup>	5,9	-0,8	5,8	-2,1	-1,2 (-1,66, -0,80)**
-Inflammation <sup>c, *</sup>	6,8	-1,0	6,6	-2,7	-1,6 (-2,07, -1,05)**
hsCRP <sup>f, *</sup> (mg/dL)	1,8	-0,1	1,6	-1,1	-1,6 (-2,07, -1,05)**
ASDAS-CRP <sup>g, *</sup>	3,9	-0,4	3,8	-1,4	-1,6 (-2,07, -1,05)**

\* Erreurs de type I limitées.

\*\*  $p < 0,0001$ .

Les estimations ont été calculées au moyen d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées utilisant des données recueillies pendant le traitement.

a) Mesurées sur une échelle d'évaluation numérique où 0 = non actives ou absence de douleur et 10 = très actives ou douleur la plus vive.

b) L'indice BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; indice de Bath de capacité fonctionnelle des patients atteints de spondylarthrite ankylosante) a été mesuré sur une échelle d'évaluation numérique où 0 = facile et 10 = impossible.

c) Le niveau d'inflammation correspond à la moyenne de deux auto-évaluations de la raideur rapportées par les

patients dans le questionnaire BASDAI.

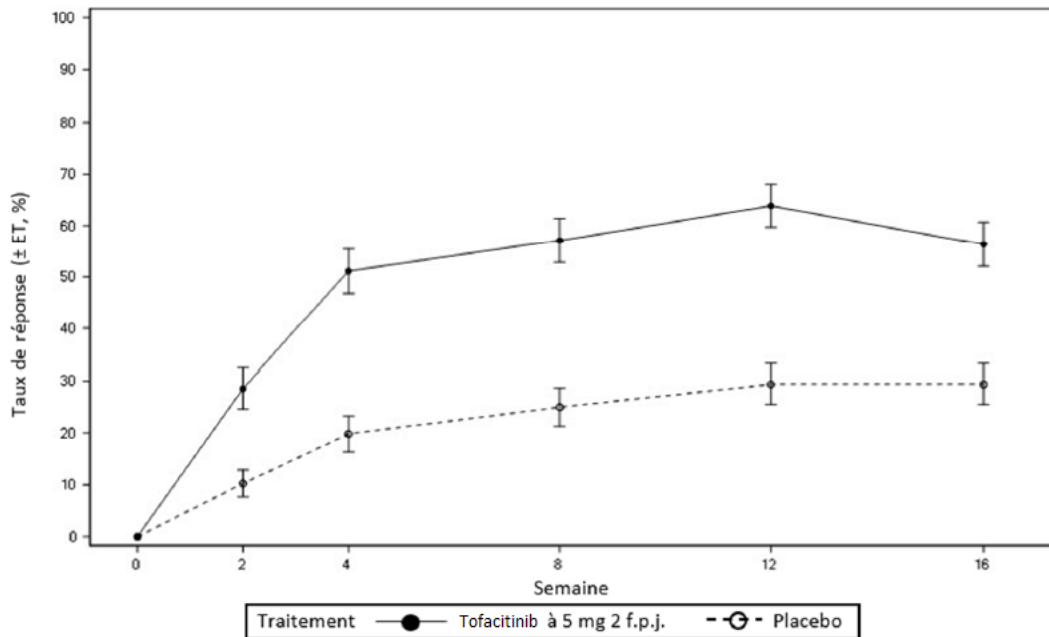
d) hsCRP (*High sensitivity C-reactive protein*) : protéine C réactive mesurée au moyen d'une méthode de dosage ultrasensible.

e) ASDAS-CPR (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-Reactive Protein*) : score d'activité de la spondylarthrite ankylosante avec mesure du taux de protéine C réactive.

MMC : moyenne (moindres carrés)

Les améliorations de la réponse ASAS 20 ont été observées à partir de la semaine 2. La figure 6 indique le pourcentage de patients qui avaient obtenu une réponse ASAS 20 à chacune des visites.

**Figure 6 : Évolution des taux de réponse ASAS 20 jusqu'à la semaine 16 de l'étude AS-I**



ET : erreur type

Les patients pour lesquels il manquait des données étaient classés comme des non-répondeurs.

### Autres résultats liés à la santé

À la semaine 16, les patients traités par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. avaient obtenu une plus grande amélioration par rapport aux valeurs initiales pour ce qui est du score au questionnaire sur la qualité de vie des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (ASQoL) (-4,0 vs -2,0) que les patients qui avaient reçu le placebo ( $p < 0,001$ ).

### Colite ulcéreuse

#### Description des études cliniques

L'efficacité et l'innocuité de tofacitinib dans le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère (score Mayo de 6 à 12 avec un sous-score  $\geq 2$  à l'endoscopie et un sous-score  $\geq 1$  pour la rectorragie) ont été évaluées dans trois études multicentriques, comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire : deux

études identiques sur le traitement d'induction (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2) suivies d'une étude sur le traitement d'entretien (OCTAVE Sustain). Les patients admis aux études n'avaient pas répondu à au moins un traitement classique, y compris les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou un inhibiteur du TNF. L'administration concomitante de doses stables d'aminosalicylates et de corticostéroïdes oraux (dose quotidienne de prednisone pouvant atteindre jusqu'à 25 mg ou corticothérapie équivalente) était permise avec une réduction graduelle des corticostéroïdes jusqu'au retrait obligatoire dans les 15 semaines suivant l'admission à l'étude sur le traitement d'entretien. Tofacitinib a été administré en monothérapie (c.-à-d. sans l'emploi concomitant de produits biologiques ni d'immunosuppresseurs) pour le traitement de la colite ulcéreuse.

**Tableau 28. Études cliniques de phase III sur l'emploi du tofacitinib à 5 et à 10 mg 2 f.p.j. chez des patients atteints de colite ulcéreuse**

Étude	OCTAVE Induction 1 (A3921094)	OCTAVE Induction 2 (A3921095)	OCTAVE Sustain (A3921096)
Groupes de traitement (répartition aléatoire)	tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. Placebo (4:1)	tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. Placebo (4:1)	tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. Placebo (1:1:1)
Nombre de patients admis	598	541	593
Durée de l'étude	8 semaines	8 semaines	52 semaines
Paramètres d'efficacité principaux	Rémission	Rémission	Rémission
Paramètres d'efficacité secondaires clés	Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie	Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie	Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie  Rémission soutenue sans corticostéroïdes chez les patients en rémission au début de l'étude
Échec antérieur d'un inhibiteur du TNF	51,3%	52,1%	44,7%
Échec antérieur d'un corticostéroïde	74,9%	71,3%	75,0%
Échec antérieur d'un immunosuppresseur	74,1%	69,5%	69,6%
Utilisation d'un corticostéroïde au début de l'étude	45,5%	46,8%	48,7%



De plus, une étude de prolongation de longue durée sans insu (OCTAVE Open) a été menée (voir plus bas pour de plus amples renseignements).

*Données sur l'efficacité du traitement d'induction (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2) :*

Le paramètre d'évaluation principal des études OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2 était la proportion de patients en rémission à la 8e semaine (c.-à-d. score Mayo total  $\leq 2$  sans sous-score individuel  $> 1$  et sous-score de 0 pour la rectorragie). Le paramètre secondaire clé d'évaluation était la proportion de patients ayant une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la 8e semaine (c.-à-d. sous-score de 0 ou de 1 à l'endoscopie). Ces paramètres ont été évalués selon l'interprétation centralisée de l'endoscopie.

Une proportion significativement plus importante de patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. a obtenu une rémission et une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la 8e semaine comparativement au placebo dans les deux études, comme l'indique le Tableau 29.

**Tableau 29. Proportion de patients ayant satisfait aux paramètres d'efficacité à la 8e semaine (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2, interprétation centralisée de l'endoscopie)**

OCTAVE Induction 1			
Paramètre	Placebo N = 122	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N = 476	Différence entre Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. et le placebo (IC à 95 %)
Rémission <sup>a</sup>	8,2%	18.5%	10.3 (4.3, 16.3) <sup>†</sup>
Improvement of endoscopic appearance of the mucosa <sup>b</sup>	15,6%	31.3%	15.7 (8.1, 23.4) <sup>†</sup>
OCTAVE Induction 2			
Paramètre	Placebo N = 112	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N = 429	Difference Between Tofacitinib 10 mg BID and Placebo (95% CI)
Rémission <sup>a</sup>	3,6%	16,6%	13,0 (8,1, 17,9) <sup>†</sup>
Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie <sup>b</sup>	11,6%	28,4%	16,8 (9,5, 24,1) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>‡</sup>  $p < 0,05$

N : nombre de patients retenus pour l'analyse

a) Paramètre d'évaluation principal : La rémission était définie comme étant une rémission clinique (score Mayo  $\leq 2$  sans sous-score individuel  $> 1$ ) et un sous-score de 0 pour la rectorragie.

b) Paramètre secondaire clé d'évaluation : L'amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie était définie comme étant un sous-score Mayo à l'endoscopie de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème,

diminution de la vascularisation).

Dans les deux sous-groupes de patients, ayant eu ou non un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF, une plus grande proportion de patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. a obtenu une rémission et une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la 8<sup>e</sup> semaine comparativement au placebo. Cette différence relative au traitement était constante entre les deux sous-groupes (tableau 30).

**Tableau 30. Proportion de patients ayant satisfait au paramètre principal et aux paramètres secondaires clés d'évaluation de l'efficacité à la 8<sup>e</sup> semaine selon le sous-groupe de traitement par un inhibiteur du TNF (OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2, interprétation centralisée de l'endoscopie)**

<b>OCTAVE Induction 1 (A3921094)</b>		
<b>Paramètre</b>	<b>Placebo N = 122</b>	<b>Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N=476</b>
<b>Rémission à la 8<sup>e</sup> semaine<sup>a</sup></b>		
Avec un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)
Sans échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>b</sup>	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
<b>Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la 8<sup>e</sup> semaine<sup>c</sup></b>		
Avec un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)
Sans échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>b</sup>	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)
<b>OCTAVE Induction 2 (A3921095)</b>		
<b>Paramètre</b>	<b>Placebo N=112</b>	<b>Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N=429</b>
<b>Remission at Week 8<sup>a</sup></b>		
Avec un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>d</sup>	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)
Sans échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>b</sup>	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
<b>Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la 8<sup>e</sup> semaine<sup>c</sup></b>		
Avec un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>d</sup>	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)
Sans échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>b</sup>	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)

N : nombre de patients retenus pour l'analyse

a) La rémission était définie comme étant une rémission clinique (score Mayo  $\leq$  2 sans sous-score individuel  $>$  1) et un sous-score de 0 pour la rectorragie.

b) Patient ayant eu un échec à au moins 1 traitement classique (corticostéroïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine), mais qui n'avait pas d'antécédents d'échec à un traitement par un inhibiteur du TNF.

c) L'amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie était définie comme étant un sous-score Mayo à

l'endoscopie de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, diminution de la vascularisation).

d) Réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à un traitement par un inhibiteur du TNF.

Des diminutions aux sous-scores de rectorragie et de fréquence des selles ont été observées dès la 2e semaine chez les patients traités par tofacitinib.

La réponse clinique était définie comme étant une diminution  $\geq 3$  points et  $\geq 30\%$  du score Mayo par rapport aux valeurs initiales accompagnée d'une diminution  $\geq 1$  point du sous-score pour la rectorragie ou d'un sous-score absolu de 0 ou de 1 pour la rectorragie. Une réponse clinique a été observée chez 60 % des patients traités par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.

comparativement à 33 % des patients sous placebo dans l'étude OCTAVE Induction 1 et chez 55 % comparativement à 29 % dans l'étude OCTAVE Induction 2.

*Traitement d'entretien (OCTAVE Sustain) :*

Un total de 593 patients ayant terminé un traitement de 8 semaines dans l'une des études sur le traitement d'induction et ayant obtenu une réponse clinique ont de nouveau été répartis au hasard dans l'étude OCTAVE Sustain; 179 des 593 patients (30 %) étaient en rémission au début de l'étude OCTAVE Sustain.

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission à la 52e semaine. Les deux paramètres secondaires clés d'évaluation étaient la proportion de patients présentant une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la 52e semaine et la proportion de patients présentant une rémission soutenue sans corticostéroïdes aux 24e et 52e semaines parmi les patients qui étaient en rémission au début de l'étude OCTAVE Sustain.

Une proportion significativement plus importante de patients des groupes tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. a satisfait au paramètre principal et aux deux paramètres secondaires clés d'évaluation, comme l'indique le tableau 31.

**Tableau 31. Proportion de patients ayant satisfait au paramètre principal et aux paramètres secondaires clés d'évaluation de l'efficacité à la 52<sup>e</sup> semaine (traitement d'entretien, étude OCTAVE Sustain, interprétation centralisée de l'endoscopie)**

Paramètre	Placebo N=198	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. N=198	Différence entre tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et le placebo (IC à 95 %)	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N=197	Différence entre tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. et le placebo (95% CI)
Rémission <sup>a</sup>	11,1 %	34,3%	23,2 (15,3, 31,2)*	40,6%	29,5 (21,4, 37,6)*
Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie <sup>b</sup>	13,1%	37,4%	24,2 (16,0, 32,5)*	45,7%	32,6 (24,2, 41,0)*
Rémission soutenue sans corticostéroïdes aux 24 <sup>e</sup> et 52 <sup>e</sup> semaines parmi les	N = 59	N = 65	30,3 (17,4, 43,2)*	N = 55	42,2 (27,9, 56,5)*

patients en rémission au début de l'étude <sup>c</sup>	5,1%	35,4%		47,3%	
--	------	-------	--	-------	--

\* p < 0,0001

N : nombre de patients retenus pour l'analyse

a) La rémission était définie comme étant une rémission clinique (score Mayo  $\leq$  2 sans sous-score individuel  $>$  1) et un sous-score de 0 pour la rectorragie.

b) L'amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie était définie comme étant un sous-score Mayo à l'endoscopie de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, diminution de la vascularisation).

c) La rémission soutenue sans corticostéroïdes était définie comme étant une rémission sans prise de corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines avant la visite aux 24<sup>e</sup> et 52<sup>e</sup> semaines.

De plus, parmi les 179 patients en rémission au début de l'étude (59 dans le groupe placebo, 65 dans le groupe tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. et 55 dans le groupe tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j.), le taux de patients ayant obtenu une rémission à la 52<sup>e</sup> semaine (c.-à-d. maintien de la rémission) était plus important dans les groupes tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. (46 %) et à 10 mg 2 f.p.j. (56 %) par rapport au placebo (10 %).

Dans les deux sous-groupes de patients ayant eu ou non un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF, la proportion de patients traités soit par tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j., soit par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. était plus importante par rapport au placebo pour le paramètre principal et les paramètres secondaires clés d'évaluation; cependant, il était impossible d'en déterminer la signification statistique (voir le tableau 32).

**Tableau 32. Proportion de patients ayant satisfait au paramètre principal et aux paramètres secondaires clés d'évaluation de l'efficacité dans l'étude sur le traitement d'entretien OCTAVE Sustain (A3921096) selon le sous-groupe de traitement par un inhibiteur du TNF (interprétation centralisée de l'endoscopie)**

Paramètre	Placebo N = 198	Tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. N = 198	Tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. N = 197
Rémission à la 52 <sup>e</sup> semaine <sup>a</sup>			
Avec un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>e</sup>	10/89 (11,2 %)	20/83 (24,1 %)	34/93 (36,6 %)
Sans échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>b</sup>	12/109 (11,0 %)	48/115 (41,7 %)	46/104 (44,2 %)
Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la 52 <sup>e</sup> semaine <sup>c</sup>			
Avec un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>e</sup>	11/89 (12,4 %)	25/83 (30,1 %)	37/93 (39,8 %)
Sans échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>b</sup>	15/109 (13,8 %)	49/115 (42,6 %)	53/104 (51,0 %)
Rémission soutenue sans corticostéroïdes aux 24 <sup>e</sup> et 52 <sup>e</sup> semaines parmi les patients en rémission au début de l'étude <sup>d</sup>			
Avec un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>e</sup>	1/21 (4,8 %)	4/18 (22,2 %)	7/18 (38,9 %)

Sans échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF <sup>b</sup>	2/38 (5,3 %)	19/47 (40,4 %)	19/37 (51,4 %)
--	--------------	----------------	----------------

N : nombre de patients retenus pour l'analyse

a) La rémission était définie comme étant score Mayo  $\leq 2$  sans sous-score individuel  $> 1$  et un sous-score de 0 pour la rectorragie.

b) Patient ayant eu un échec à au moins 1 traitement classique (corticostéroïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine), mais qui n'avait pas d'antécédents d'échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF.

c) L'amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie était définie comme étant un sous-score Mayo à l'endoscopie de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, diminution de la vascularisation).

d) La rémission soutenue sans corticostéroïdes était définie comme étant une rémission sans prise de corticostéroïdes pendant au moins 4 semaines avant la visite aux 24<sup>e</sup> et 52<sup>e</sup> semaines.

e) Un échec à un traitement antérieur par un inhibiteur du TNF dans ce programme était défini comme étant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement par un inhibiteur du TNF.

#### *Étude de prolongation sans insu (OCTAVE Open) :*

Les patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique dans l'une des études sur le traitement d'induction (OCTAVE Induction 1 ou OCTAVE Induction 2) après un traitement de 8 semaines par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. étaient admissibles à une étude de prolongation sans insu (OCTAVE Open). Après 8 semaines additionnelles de traitement par tofacitinib à 10 mg 2 f.p.j. dans l'étude OCTAVE Open, 53 % des patients (155/293) ont obtenu une réponse clinique et 14 % (42/292) ont obtenu une rémission.

#### **14.2 Études de biodisponibilité comparatives**

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, randomisée, comportant deux traitements et deux périodes, d'une dose unique (1 x 10 mg) de Sandoz Tofacitinib (Sandoz Canada Inc.) et XELJANZ® (Pfizer Canada ULC) a été menée chez des sujets humains adultes en bonne santé et à jeun. Les résultats des 32 sujets ayant complétés les deux périodes de l'étude sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 33 : Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative**

Tofacitinib (1 x 10 mg) À partir des données mesurées <b>non corrigé pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (h*ng/ml)	394,92 410,41 (25,74%)	411,82 428,59 (26,68%)	95,9	93,3 à 98,6

Tofacitinib (1 x 10 mg) À partir des données mesurées <b>non corrigé pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>i</sub> (h*ng/ml)	403,82 420,32 (26,26%)	422,19 440,38 (27,47%)	95,6	92,9 à 98,5
C <sub>max</sub> (ng/ml)	130,74 133,58 (19,95%)	130,72 133,95 (21,55%)	100,0	94,1 à 106,3
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (hr)	0,50 ( 0,33-2,02)	0,67 (0,33-2,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	3,19 (15,69)	3,39 (16,55)		

<sup>1</sup> Sandoz Tofacitinib (tofacitinib) comprimés pelliculés, 10 mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> PRXELJANZ<sup>®</sup>/MD comprimés de tofacitinib à 10 mg; Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Pfizer Canada ISR

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité de doses uniques et de doses multiples

Le tofacitinib a causé la mort de rats ayant reçu des doses orales uniques  $\geq 500$  mg/kg. Des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à 3 mg/kg n'ont pas entraîné de toxicité locale ou générale chez les rats. Chez les singes cynomolgus ayant reçu des doses orales uniques  $\geq 200$  mg/kg (en 3 doses fractionnées à 7 heures d'intervalle environ [3 f.p.j.]), des vomissements et une diminution de l'activité ont été observés.

Les fonctions organiques immunitaire et hématopoïétique ont été reconnues comme les principales cibles des études de toxicité de doses multiples. Les effets sur le système immunitaire (notamment diminution du taux des lymphocytes circulants, déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques, de la rate, du thymus et de la moelle osseuse, et infections

bactériennes et virales) étaient conformes à ceux de l'inhibition des JAK1/3. Des diminutions du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre d'érythrocytes et de réticulocytes ont été attribuées à l'inhibition de la JAK2. Ces effets étaient généralement réversibles pendant la phase de rétablissement de 4 semaines dans les études de 4 semaines et de 6 semaines menées sur des singes et des rats, respectivement. L'administration répétée de doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg 1 f.p.j. (soit jusqu'à environ 15 ou 7,6 fois l'exposition clinique chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.) à des rats et celle de doses de 1 mg/kg 2 f.p.j. (soit environ 1 ou 0,5 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.) à des singes cynomolgus adultes ont été tolérées dans le cadre d'études d'une durée maximale de 6 mois et de 39 semaines, respectivement. Au cours de l'étude de 39 semaines menée sur de jeunes singes, la réponse des anticorps thymodépendants à la vaccination antigénique était diminuée à la dose élevée de 5 mg/kg 2 f.p.j., qui correspond à environ 5 ou 2,5 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.

### **Mutagenèse**

Le tofacitinib n'a pas eu d'effet mutagène lors des essais in vitro de mutation inverse sur bactéries. Des hausses reproductibles d'anomalies chromosomiques ont été observées lors d'une analyse cytogénétique in vitro sur des lymphocytes humains, à des concentrations cytotoxiques élevées, avec activation métabolique, mais aucun effet n'a été observé lors de l'analyse sans activation métabolique. Au cours des études de suivi, le tofacitinib n'a pas eu d'effet mutagène sur les cellules de mammifères (test de dépistage in vitro de mutations au locus HGPRT de cellules ovariennes du hamster chinois [CHO/HGPRT]) et n'a pas induit de lésion primaire de l'ADN lors de tests in vivo/in vitro de synthèse d'ADN non programmée sur des cultures primaires d'hépatocytes de rats. Le tofacitinib s'est également révélé dépourvu d'effet mutagène in vivo lors de l'épreuve du micronoyau dans les cellules de rat.

### **Cancérogénicité**

Lors d'une étude de 39 semaines sur la toxicité de doses multiples chez des singes adultes, des lymphomes ont été observés à la dose élevée de 5 mg/kg 2 f.p.j. (environ 6 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 mg 2 f.p.j., ou environ 3 fois à la dose de 10 mg 2 f.p.j.), mais non à la dose plus faible de 1 mg/kg 2 f.p.j. (environ 1 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 mg 2 f.p.j., ou environ 0,5 fois à la dose de 10 mg 2 f.p.j.). Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée lors d'une étude de 6 mois menée chez des souris transgéniques rasH2 recevant une dose élevée maximale de 200 mg/kg/jour, soit environ 38 ou 19 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans menée chez le rat, le tofacitinib a entraîné une augmentation du nombre de tumeurs bénignes des cellules de Leydig et du nombre d'hibernomes malins (tumeurs développées aux dépens de la graisse brune) à des doses orales  $\geq 30$  mg/kg/jour ( $\geq 35$  ou 17 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.) et du nombre de thymomes bénins à la dose de 100/75 mg/kg/jour (environ 187 ou 94 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.). Aucune tumeur liée au traitement n'a été décelée chez les rats recevant la dose de 10 mg/kg/jour (environ 16 ou 8 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.). La pertinence de la présence des tumeurs bénignes des cellules de Leydig quant aux risques chez l'humain demeure inconnue.

## Toxicologie pour la reproduction et le développement

Le tofacitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles; toutefois, chez les femelles traitées, le tofacitinib a entraîné une baisse du taux de gestation et du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de foetus viables, ainsi qu'une augmentation de résorptions précoces à des doses orales  $\geq 10$  mg/kg/jour ( $\geq 15$  ou 8 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.). La dose sans effet nocif observable (DSENO) relative à la fertilité des femelles et au développement embryonique précoce était de 1 mg/kg/jour (environ 1 ou 0,6 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.).

Le tofacitinib s'est révélé tératogène (anomalies externes, viscérales et squelettiques) chez les lapins et les rats à des doses orales de 30 et de 100 mg/kg/jour (environ 13/6 et 146/73 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5/10 mg 2 f.p.j.), respectivement. Chez les lapins, les effets tératogènes, qui se sont produits en l'absence de toxicité maternelle, comprenaient : thoracogastroschisis, omphalocèle, malformations craniofaciales (microstomie, microphthalmie, fente labio-palatine), malformations du septum interventriculaire membraneux, agénésies de la vésicule biliaire, queue courte ou absente et malformations squelettiques (fusion sternébrale et malformations costales et/ou vertébrales). De plus, on a observé une augmentation des cas d'expulsion d'embryon après implantation (résorptions précoces et tardives) et, par conséquent, un nombre réduit de foetus viables. La DSENO relative au développement des lapins était de 10 mg/kg/jour (environ 3 ou 1,5 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.). Chez les rats, le tofacitinib a augmenté le nombre de cas d'expulsion d'embryon après implantation (résorptions précoces et tardives), a réduit le poids corporel foetal et a augmenté la fréquence des malformations foetales aux doses qui exercent des effets toxiques maternels. Des malformations évoquant la tératogénicité comprenaient l'anasarque, des malformations du septum interventriculaire membraneux et des anomalies squelettiques (absence d'arc cervical, os des membres pliés, centrum thoracique hémicentrique et malformations costales et sternales). La DSENO relative au développement des rats était de 30 mg/kg/jour (environ 58 ou 29 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 et de 10 mg 2 f.p.j.).

Lors de l'étude sur le développement périnatal et postnatal chez les rats, le tofacitinib a diminué le nombre de ratons nés et vivants à la naissance, et a diminué la survie des ratons à des doses orales de 50 mg/kg/jour (environ 73 ou 36 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.). Le traitement de femelles à des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (jusqu'à 15 ou 8 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 5 ou de 10 mg 2 f.p.j.) n'a eu aucun effet sur la maturation sexuelle ou la capacité des rates de la génération F1 à apprendre, à s'accoupler et à mettre bas des foetus viables de génération F2.



Tableau 34 : Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
<b>Toxicité d'une dose unique</b>					
Étude sur la toxicité d'une dose orale unique chez des rats Sprague-Dawley (01-2063-07)	Dose unique	Rats Sprague-Dawley	3M, 3F	0, 500, 1000, 2000  (gavage oral, 20 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 %/suspension)	<b>500 mg/kg</b> : mort de 1 femelle le 1er jour; pelage teinté de rouge (nez/museau); ↓ éosinophiles, ↓ fibrinogène, ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ glucose, ↑ AUS. <b>≥500 mg/kg</b> : ↓ activité, léthargie, fermeture partielle des yeux, respiration laborieuse, salivation; lymphocytolyse dans le ganglion lymphatique mésentérique et diminution du nombre de lymphocytes dans la zone minimale de la pulpe blanche de la rate. <b>1000 mg/kg</b> : mort de 6/6 animaux le 2e jour; nécrose des hépatocytes centrolobulaires. <b>≥1000 mg/kg</b> : sécrétion lacrymale et froideur au toucher; distension de l'estomac; nécrose des hépatocytes individuels; lymphocytolyse dans la pulpe blanche de la rate. <b>2000 mg/kg</b> : mort de 6/6 animaux le 2e jour; respiration lente et coloration des yeux/écoulement nasal.
Étude sur la toxicité d'une dose intraveineuse unique chez des rats avec période de 14 jours (09GR453)	Dose unique	Rats Sprague-Dawley	10M, 10F <sup>b</sup>	0, 0.5, 1, 3  (voie intraveineuse, 0,5-3 mL/kg, 10 mM d'acide lactique dans une solution physiologique)	<b>≤ 3 mg/kg</b> : aucun effet

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
Étude d'un jour sur la toxicité d'une dose orale chez des singes cynomolgus (00-2063-04)	1 jour	Singes cynomolgus	2M, 2F	40, 200, 1000 <sup>c</sup>  (gavage oral, 7 mL/kg, méthylcellulose 0.5 %/suspension)	≤ 200 mg/kg : vomissements, ↓ activité
<b>Toxicité de doses multiples</b>					
<b>Études déterminantes</b>					
Étude de 6 semaines sur la toxicité de doses orales avec une période de rétablissement de 1 mois chez des rats Sprague-Dawley (01-2063-06)	6 semaines	Rats Sprague-Dawley	10-15/sexe/dose	1, 10, 100  (gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg, méthylcellulose 0,5 %/suspension)	<b>1 mg/kg/jour (DMEO)</b> : ↓ numération leucocytaire, ↓ lymphocytes, ↓ éosinophiles, ↓ basophiles, ↓ numération érythrocytaire, ↓ HCT, ↓ Hb, déplétion lymphoïde dans la moelle osseuse. <b>10 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + ↓ réticulocytes, déplétion lymphoïde dans la rate, le thymus et le ganglion lymphatique mésentérique. <b>100 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + ↑ polynucléaires neutrophiles, ↑ ASAT. <b>100 mg/kg/jour (rétablissement)</b> : rétablissement des taux de réticulocytes et d'ASAT, aucun résultat microscopique dans les tissus lymphoïdes, rétablissement partiel de la numération leucocytaire, lymphocytaire, érythrocytaire et présence de cellules lymphoïdes dans la moelle osseuse.
Étude de 6 mois sur la toxicité de	6 mois	Rats Sprague-Dawley	15/sexe/dose	1, 10, 100	<b>1 mg/kg/jour (DMEO)</b> : ↓ leucocytes, ↓ lymphocytes, ↓ éosinophiles, ↓ basophiles, ↓ grosses cellules non colorées, ↓

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
doses orales chez des rats (77435)				(gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 %/suspension)	numération érythrocytaire, ↓ HCT, ↓ Hb, ↑ polynucléaires neutrophiles (F), ↓ poids de la rate, ↓ lymphocytes T, lymphocytes T (CD3+), sous-types de lymphocytes T (CD4+, CD8+), lymphocytes B (CD45RA+), cellules NK (CD161+). <b>10 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + ↓ réticulocytes; polynucléaires neutrophiles, ↑ glucose, ↑ phosphatase alcaline; ↓ triglycérides (F), ↓ poids de la rate, atrophie lymphoïde (ganglions lymphatiques, rate, thymus) (F), histiocytose alvéolaire. <b>100 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + ↑ polynucléaires neutrophiles, ↑ réticulocytes, ↑ globuline; ↓ triglycérides, ↑ poids du foie; ↓ poids du thymus, atrophie lymphoïde (GALT), hypertrophie hépatocellulaire.
Étude de 1 mois sur la toxicité de doses orales avec période de rétablissement de 1 mois chez des singes cynomolgus (01-2063-09)	4 semaines	Singes cynomolgus	3/sexe/dose	10, 50, 100 gavage oral, 3 f.p.j. <sup>d</sup> , 5 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 %/suspension	<b>10 mg/kg/jour</b> : ↓ lymphocytes, ↓ sous-types de lymphocytes (lymphocytes T auxiliaires, lymphocytes T cytotoxiques/suppresseurs et cellules NK, ↓ Hb). <b>50 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + animaux morts, perte de poids corporel, diminution de l'activité, ↑ leucocytes, ↓ numération érythrocytaire, ↓ HCT, ↓ réticulocytes, ↑ ASAT, ↑ ALAT, ↓ Ca, ↓ groupement de polynucléaires neutrophiles, déplétion granulocytaire légère dans la moelle osseuse, déplétion lymphoïde dans la rate, infections bactérienne et virale secondaires à

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
					<p>une immunosuppression dans le coeur, le rein, les voies gastro intestinales, la cavité buccale et la peau.</p> <p><b>100 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus (sauf sans ↑ numération leucocytaire), + déplétion érythrocytaire dans la moelle osseuse ↑ cellules myéloïdes immatures dans la moelle osseuse, déplétion lymphoïde dans le ganglion lymphatique mésentérique.</p> <p><b>50 mg/kg/jour (période de rétablissement)</b> : rétablissement complet à l'exception d'un rétablissement partiel de ↑ polynucléaires neutrophiles, ↑ ALAT et ↑ ASAT, ↓ (CD16+, CD3-), ↓ numération érythrocytaire; effet rebond des taux de lymphocytes (CD4+, CD3+) et (CD8+, CD3+), des lymphocytes et des réticulocytes.</p>
Étude de 39 semaines sur la toxicité de doses orales chez des singes (2003-0301)	39 semaines	Singes cynomolgus	4/sexe/dose	0.5, 2, 10 <sup>e</sup> gavage oral, 2 f.p.j., 10 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 %/suspension	<p><b>0.5 mg/kg/jour (DME0)</b> : ↓ taux total de lymphocytes, ↓ sous-types de lymphocytes (lymphocytes T auxiliaires, - cytotoxiques/suppresseurs et cellules NK); hyperplasie lymphoïde (2/4 M).</p> <p><b>2 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + ↓ numération érythrocytaire, ↓ HCT, ↓ Hb, hyperplasie lymphoïde (4/4 M).</p> <p><b>10 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + mort d'animaux, ↑ réticulocytes; hyperplasie érythrocytaire dans la moelle osseuse; hyperplasie lymphoïde (3/4 M, 1/4 F); lymphome (1/4 M, 2/4 F; 2 cas confirmés dont</p>

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/ groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
					la source est des lymphocytes B), infiltrats de cellules mononucléaires dans le coeur (F).
<b>Génotoxicité</b>					
<b>Études in vitro</b>					
Test de dépistage des mutations bactériennes inverses in vitro (test d'AMES) (01-2063-11)	In Vitro	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	s.o.	0.010-5 mg/plaque  Méthode par dilution et incubation pendant environ 48 à 72 heures à 37 °C	Aucun effet génotoxique. Aucun effet cytotoxique.
Tests de dépistage des mutations sur des cellules de mammifères (01-2063-16)	In Vitro	Cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO)-K1-BH4	s.o.	16-5000 µg/mL  traitement de 5 heures, incubation de 6-8 jours	- Aucun effet génotoxique. - Cytotoxicité importante aux doses de 950, de 1000 et de 1100 µg/mL avec des taux de survie cellulaire moyens relatifs de 43 %, de 29 %, et de 17 %, respectivement, au 3 <sup>e</sup> jour.
Test cytogénétique in vitro (01-2063-10)	In Vitro	Lymphocytes périphériques humains	s.o.	41.8-2400 µg/mL  3 heures avec activation, 3 et 24 heures sans activation	<b>Effets cytotoxiques</b> : suppression mitotique d'environ 50 % atteinte dans tous les groupes de traitement. <b>Effets génotoxiques</b> : le tofacitinib n'a pas entraîné une augmentation significative des aberrations structurales des chromosomes après 3 et 24 heures de traitement sans activation métabolique. Après 3 heures en présence d'activation métabolique, le tofacitinib a augmenté les aberrations structurales des chromosomes à des concentrations relativement cytotoxiques.
<b>Études in vivo</b>					

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
Étude de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rat in vitro et in vivo (01-2063-17)	Dose unique Hépatocytes, 2-4 et 14-16 heures après la dose	Rats Sprague-Dawley	M	125, 250, 250 gavage oral, 10 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 %	<b>Effets toxiques/cytotoxiques</b> : hypoactivité, respiration laborieuse et/ou yeux qui louchent dans le groupe recevant la dose de 500 mg/kg. <b>Effets génotoxiques</b> : aucun effet.
Test cytogénétique in vivo (micronoyau des cellules de rat) (01-2063-12)	Une fois par jour pendant 3 jours	Rats Sprague-Dawley	6M, 6F	62,5, 125, 250 gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 %	<b>Effets toxiques/cytotoxiques</b> : Aucun animal n'est mort ni n'a montré des signes cliniques indésirables attribuables au médicament. Une diminution statistiquement significative du gain pondéral moyen en pourcentage a été manifeste chez les rats mâles. Les mâles ont également présenté une réduction liée au traitement statistiquement significative du taux moyen des érythrocytes polychromatiques en %, évoquant une toxicité de la moelle osseuse. <b>Effets génotoxiques</b> : aucun effet.
<b>Carcinogénicité</b>					
<u>Étude de 6 mois sur le gavage oral chez des souris</u> (8200-368)	6 mois	Souris/modèle 001178-T (souris hémizygotés), CB6F1/Jic-TgrasH2@Tac Souris/modèle 001178-W (souris homozygotés de type sauvage),	25/sexe/dose	25, 75, 200 gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 % (p/v)/solution	<b>≥25 mg/kg/jour</b> : Aucun signe probant de pouvoir carcinogène lié au traitement.

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/ groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
		CB6F1/Jic-TgrasH2@Tac			
<u>Étude de 2 ans sur le gavage oral chez des rats</u> (6348-463)	103 semaines <sup>f</sup>	Rats Sprague-Dawley	60-70/ sexe/dose	10/10, 30/30, 75/100 <sup>b</sup>  gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 %/solution	<b>10 mg/kg/jour</b> : angiomes bénins des ganglions lymphatiques mésentériques (M).  <b>30 mg/kg/jour</b> : hyperplasie et tumeurs bénignes des cellules interstitielles des testicules (M), hibernomes malins dans plusieurs organes (F).  <b>75 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus (M).  <b>100/75 mg/kg/jour</b> : thymome bénin dans le thymus (F).
<b>Étude expérimentale</b>					
Étude expérimentale de 14 jours sur le traitement oral chez des rats (10GR431)	14 jours	Rats Sprague-Dawley	8F avec pompes de BrdU  5F sans pompes de BrdU	Gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg, méthylcellulose à 0,5 %/solution	Le tofacitinib a inhibé la signalisation par les kinases JAK/STAT dans les TAB comme en témoignent les taux tissulaires diminués de STAT3 (pSTAT3) et de pSTAT5 phosphorylés aux doses ≥ 10 mg/kg/jour.
Étude expérimentale utilisant des adipocytes bruns de rats (11GR016)	1 heure avant l'incubation avec tofacitinib, puis 20 minutes avec PRLo et tofacitinib	Rats Sprague-Dawley/cellules primaires de Leydig	In vitro	150 mM de NaCl, 0,03 mM de NaHCO <sub>3</sub> /solution (PRLo), diméthylsulfoxyde à 0,1 %/solution (tofacitinib)	Le tofacitinib a inhibé l'augmentation induite par la prolactine de la phosphorylation de STAT5A/B.

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
Étude expérimentale utilisant des cellules primaires de Leydig de rats (11GR015)	1 heure avant l'incubation avec tofacitinib, puis 15 minutes avec PRL0 et tofacitinib	Rats Sprague-Dawley/ adipocytes bruns primaires différenciés/ pSTAT5A/ protéine B	In vitro	150 mM de NaCl, 0,03 mM de NaHCO <sub>3</sub> /solution (PRL0), diméthylsulfoxyde à 0,1 %/solution (tofacitinib)	Le tofacitinib a inhibé l'augmentation induite par la prolactine de la phosphorylation de STAT5A/B.
<b>Toxicité pour la reproduction et le développement</b>					
Étude des effets de doses orales sur la fertilité et le développement embryonnaire chez des rats mâles et femelles (05GR051)	<b>(F) Phase 1 :</b> 14 jours avant l'accouplement, pendant toute la durée de la cohabitation et jusqu'au 7 <sup>e</sup> jour de gestation. <b>(M) Phase 2 :</b> minimum de 63 jours (début 28 jours avant l'accouplement)	Rats Sprague-Dawley	20/sexe/dose	1, 10, 100 gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg	<b>1 mg/kg/jour</b> : aucun effet. <b>10 mg/kg/jour</b> : ↑ perte post-implantation. <b>100 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + ↓ taux de gestation, ↓ corps jaune, ↓ sites d'implantation, ↓ foetus viables, ↑ résorptions précoces, ↑ perte pré-implantation.
Étude des effets de doses orales sur le développement embryo-foetal chez des rats (04-2063-24)	6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Rats Sprague-Dawley	20F/dose	1, 10, 30 gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg	<b>≥1 mg/kg/day</b> : aucun effet.
Étude des effets de doses orales sur	6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Rats Sprague-Dawley	20F/dose	30, 100, 300	<b>30 mg/kg/jour</b> : aucun effet.



Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
le développement embryo-foetal chez des rats (09GR353)				gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg	<b>100 mg/kg/jour</b> : ↓ foetus viables, ↓ poids de l'utérus, malformations externes, viscérales et squelettiques. <b>300 mg/kg/jour</b> : ↓ poids corporel maternel et consommation d'aliments, signes cliniques de faible tolérance, aucun foetus viable à examiner.
Étude des effets de doses orales sur le développement embryo-foetal chez des lapins (05-2063-25)	7 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour de gestation	Lapins blancs de Nouvelle-Zélande	20F/dose	10, 30, 100 gavage oral, 1 f.p.j., 2 mL/kg	<b>10 mg/kg/jour</b> : aucun effet. <b>30 mg/kg/jour</b> : ↓ foetus viables, ↓ poids de l'utérus, malformations externes, viscérales et squelettiques. <b>100 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, + ↓ poids corporels des foetus, ↑ variations viscérales.
Étude des effets de doses orales sur la reproduction et le développement incluant une évaluation comportementale et fonctionnelle postnatale chez des rats (LIA00468)	Du 6 <sup>e</sup> jour de gestation au 21 <sup>e</sup> jour de lactation (ou 24 <sup>e</sup> jour de gestation pour les rates qui n'ont pas mis bas une portée)	Rats Sprague-Dawley	25F/dose	Gavage oral, 1 f.p.j. pendant la période d'administration; 10 mL/kg	<b>10 mg/kg/day</b> : aucun effet. <b>50 mg/kg/day</b> : ↓ nombre de naissance de petits, ↓ nombre de nouveau-nés vivants, ↓ survie des petits, ↓ poids corporel des petits.
<b>Développement et reproduction – jeunes animaux</b>					

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
Étude des effets de doses orales sur la fertilité chez de jeunes rats (10GR250)	Du 21 <sup>e</sup> au 70 <sup>e</sup> jour après la naissance (M)  Du 21 <sup>e</sup> au 55 <sup>e</sup> jour après la naissance (F)	Rats Sprague-Dawley	20/sexe/dose	1, 10, 100  gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg  méthylcellulose à 0,5 % (p/v)/suspension	<b>1 mg/kg/jour</b> : aucun effet.  <b>10 mg/kg/day</b> : ↓ poids corporel (M), ↓ gain pondéral (M).  <b>100 mg/kg/day</b> : mêmes effets que ci-dessus (M et F).
Étude de toxicité de doses orales chez de jeunes rats avec une période de rétablissement de 2 mois (10GR307)	Du 21 <sup>e</sup> au 49 <sup>e</sup> jour après la naissance	Rats Sprague-Dawley	16/sexe/dose	1, 10, 100  gavage oral, 1 f.p.j., 10 mL/kg  méthylcellulose à 0,5 % (p/v)/suspension	<b>1 mg/kg/jour</b> : femelles : ↓ leucocytes, ↓ lymphocytes, éosinophiles, basophiles; mâles seulement : ↑ vacuolisation dans la graisse brune, ↓ lymphocytes T, ↓ lymphocytes T auxiliaires, ↓ lymphocytes T cytotoxiques, ↓ lymphocytes B, ↓ cellules NK.  <b>10 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, ↓ lymphocytes T, ↓ lymphocytes T auxiliaires, ↓ lymphocytes T cytotoxiques, ↓ lymphocytes B, ↓ cellules NK. Mâles : ↓ leucocytes, ↓ lymphocytes, éosinophiles, basophiles. Femelles : ↓ poids corporel et gain pondéral, ↓ réticulocytes, ↓ cellularité (thymus) – femelles, ↓ cellularité (rate), ↓ cellularité lymphoïde – ganglion lymphatique mésentérique.  <b>100 mg/kg/jour</b> : mêmes effets que ci-dessus, ↓ poids corporel et gain pondéral (M), ↓ numération érythrocytaire, ↓ cellularité : ganglion lymphatique inguino-fémoral, ganglion lymphatique mandibulaire.

Type d'étude	Durée du traitement	Espèce animale ou type de cellules	Animaux/groupe	Dose (mg/kg/jour) <sup>a</sup>	Résultats
Étude de toxicité de doses orales de 39 semaines chez de jeunes singes avec une période de rétablissement de 26 semaines (rapport provisoire) (2501-010)	39 semaines	Singes cynomolgus	4/sexe/dose	0.5, 2, 10 gavage oral, 2 f.p.j., 5 mL/kg méthylcellulose à 0,5 % (p/v)/suspension	<b>0.5 mg/kg/jour</b> : aucun effet. <b>2 mg/kg/jour</b> : ↓ nombre total de lymphocytes (M), ↓ sous-types de lymphocyte (cellules NK, cellules T CD8+ effectrices, cellules T CD8+ (M), ↓ poids du thymus (M), ↓ poids de la rate (F). <b>10 mg/kg/day</b> : ↓ nombre total de lymphocytes (M + F), ↓ numération érythrocytaire, ↓ HCT, ↓ Hb, ↓ sous-types de lymphocyte (cellules NK, cellules T CD4+ et CD8+, cellules T CD4+ et CD8+ naïves, cellules CD8+ à mémoire centrale et effectrice), ↓ poids de la rate et du thymus.

a) Les doses sont exprimées en mg de fraction active/kg/jour, sauf indication contraire.

b) Cinq animaux/sexe ont été autopsiés le 2<sup>e</sup> jour et 5/sexe ont été gardés en vie pendant une période de rétablissement de 14 jours et autopsiés le 15<sup>e</sup> jour.

c) 13, 67, 333 mg/kg, 3 f.p.j.; doses prises à 7 heures d'intervalle.

d) 3,33, 16,7, 33,3 mg/kg, 3 f.p.j.; doses prises à 7 heures d'intervalle.

e) 0,25, 1, 5 mg/kg 2 f.p.j.; doses prises à 12 heures d'intervalle.

f) Tous les mâles survivants du groupe 4 ont été sacrifiés au 654<sup>e</sup> jour (94<sup>e</sup> semaine) de la phase d'administration. Tous les mâles survivants des groupes 1 à 3 ont été sacrifiés le 686<sup>e</sup> jour (98<sup>e</sup> semaine) de la phase d'administration. Toutes les femelles survivantes ont été sacrifiées le 715<sup>e</sup> jour (103<sup>e</sup> semaine) de la phase d'administration.

g) La dose a été réduite, passant de 100 à 75 mg/kg/jour à partir du 133<sup>e</sup> jour. ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; BrdU : 5-bromo-2'-déoxyuridine; AUS : azote uréique sanguin; Ca : calcium; CHO : cellules d'ovaire de hamster chinois; CD : classe de différenciation; F : femelle; GALT : tissu lymphoïde associé au tube digestif; GGT : gamma glutamyl transférase; Hb : hémoglobine; HCT : hématocrite; JAK : Janus kinase; DMEO : dose minimale avec effet observé; M : mâle; s.o. : sans objet; NaCl : chlorure de sodium; NaHCO<sub>3</sub> : bicarbonate de sodium; NK : cellules tueuses naturelles (*Natural Killer*); PRLo : prolactine ovine; PCE : érythrocytes polychromatiques; pSTAT : transducteur du signal et activateur de la transcription phosphorylés (*Phosphorylated signal transducer and activator of transcription*); STAT : transducteur du signal et activateur de la transcription (*Signal transducer and activator of transcription*); f.p.j. : fois par jour.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrXELJANZ<sup>MD</sup>, comprimés de tofacitinib (sous forme de citrate de tofacitinib), 5 mg et 10 mg, numéro de contrôle de la présentation : 271059, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI. 12 avril 2024

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### P<sup>r</sup>SANDOZ TOFACITINIB

#### Comprimés de tofacitinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Tofacitinib** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Sandoz Tofacitinib** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Infections graves

- Vous NE devez PAS prendre Sandoz Tofacitinib si vous avez une infection évolutive.
- Sandoz Tofacitinib est un médicament qui modifie le système immunitaire. Il peut ainsi diminuer la capacité de l'organisme à combattre des infections comme la tuberculose, le zona (herpès zoster) et des infections causées par d'autres bactéries, des champignons ou des virus qui peuvent se propager dans tout l'organisme.
- Dans certains cas, ces infections peuvent nécessiter une hospitalisation ou entraîner la mort.
- La plupart des patients qui ont contracté des infections prenaient d'autres médicaments, comme le méthotrexate ou des corticostéroïdes, en même temps que Sandoz Tofacitinib. Ces médicaments réduisent les défenses de l'organisme contre les infections.
- Votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre état afin de déceler toute apparition de signes ou de symptômes d'infection durant et après le traitement par Sandoz Tofacitinib.
- Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous constatez tout signe ou symptôme d'une infection tels que :
  - fièvre, sueurs ou frissons
  - douleurs musculaires
  - toux
  - essoufflement
  - sang dans vos crachats
  - perte de poids
  - peau chaude, rouge ou douloureuse ou plaies sur votre corps
  - diarrhée ou douleurs à l'estomac
  - sensation de brûlure lorsque vous urinez ou besoin d'uriner plus souvent que d'habitude

- grande fatigue
- En cas d'infection grave, cessez de prendre Sandoz Tofacitinib et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

#### **Cancers et maladies du système immunitaire**

- On a rapporté des cas de lymphome, de cancer du poumon et d'autres cancers chez des patients traités par Sandoz Tofacitinib.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état de près pour déceler toute apparition de signes ou de symptômes de cancer et d'autres maladies graves durant votre traitement par Sandoz Tofacitinib.

#### **Caillots sanguins**

- Des caillots sanguins potentiellement mortels peuvent se former dans les bras ou les jambes (thrombose veineuse profonde), les artères (thrombose artérielle) ou les poumons (embolie pulmonaire) de certaines personnes qui prennent Sandoz Tofacitinib.
- Cessez de prendre Sandoz Tofacitinib et obtenez immédiatement des soins médicaux en cas de signes ou de symptômes de :
  - caillot sanguin dans une jambe (p. ex., enflure, douleur ou sensibilité dans la jambe)
  - caillot sanguin dans un poumon (p. ex., douleur dans la poitrine ou essoufflement soudains et inexplicables)

#### **Problèmes cardiaques majeurs**

- On a rapporté des cas de problèmes cardiaques majeurs chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Sandoz Tofacitinib.
- Discutez avec votre professionnel de la santé des facteurs de risque cardiovasculaire possibles avant de commencer à prendre Sandoz Tofacitinib.
- Si vous présentez des signes ou des symptômes d'un problème cardiaque, cessez de prendre Sandoz Tofacitinib et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Les symptômes peuvent comprendre les suivants :
  - apparition ou aggravation d'une douleur dans la poitrine,
  - essoufflement,
  - battements de coeur irréguliers
  - enflure des jambes

#### **Pourquoi utilise-t-on Sandoz Tofacitinib?**

- **Polyarthrite rhumatoïde**

Sandoz Tofacitinib (tofacitinib) est utilisé chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec des autres traitements. Sandoz Tofacitinib peut être employé seul ou en association avec le méthotrexate.

- **Arthrite psoriasique**

Sandoz Tofacitinib est utilisé chez l'adulte pour le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive lorsque les autres médicaments ne sont pas efficaces. Sandoz Tofacitinib peut être employé seul ou en association avec le méthotrexate ou d'autres médicaments appelés « antirhumatismaux modificateurs de la maladie synthétiques classiques » (ARMMSc).

- **Spondylarthrite ankylosante**

Sandoz Tofacitinib (tofacitinib) est utilisé chez l'adulte pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante évolutive lorsque les autres médicaments ne sont pas efficaces ou qu'ils ne conviennent pas. La spondylarthrite ankylosante est une maladie qui cause principalement de l'inflammation dans la colonne vertébrale.

- **Colite ulcéreuse**

Sandoz Tofacitinib est utilisé chez l'adulte pour le traitement de la colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère lorsque les autres médicaments ne sont pas efficaces.

### **Comment Sandoz Tofacitinib agit-il?**

Sandoz Tofacitinib est un inhibiteur de la protéine janus kinase (JAK), une enzyme qui contribue à déclencher la réponse immunitaire du corps. On croit que Sandoz Tofacitinib interfère avec l'activité de la JAK, réduisant ainsi la réponse immunitaire, ce qui contribue à atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et de la colite ulcéreuse.

### **Quels sont les ingrédients de Sandoz Tofacitinib?**

Ingrédient médicamenteux : citrate de tofacitinib

Ingrédients non médicamenteux :

**Un comprimé à 5 mg** contient : Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. L'enrobage contient : hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, dioxyde de titane, triacétine.

**Un comprimé à 10 mg** contient : Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline. L'enrobage contient : bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium, hypromellose, carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, macrogol, dioxyde de titane et triacétine.

### **Sandoz Tofacitinib se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés dosés à 5 mg ou à 10 mg dans des flacons.

### **N'utilisez pas Sandoz Tofacitinib dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique au tofacitinib ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de Sandoz Tofacitinib.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par Sandoz Tofacitinib.
- Vous souffrez d'un problème sévère au foie.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Tofacitinib, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- vous êtes déjà traité pour une infection, contractez beaucoup d'infections ou avez des infections à répétition;
- vous souffrez de diabète, vous avez le VIH/sida ou votre système immunitaire est affaibli, car de tels états augmentent les risques d'infection;
- vous souffrez de tuberculose, avez des antécédents de tuberculose ou avez été en contact direct avec une personne qui souffre de cette maladie;
- vous souffrez ou avez souffert d'hépatite B ou C;
- vous avez des problèmes gastro-intestinaux, y compris des perforations gastro-intestinales (déchirures dans l'estomac ou l'intestin), une diverticulite (inflammation dans des parties du gros intestin), des ulcères à l'estomac ou à l'intestin;
- votre nombre de globules sanguins est bas. Le traitement par Sandoz Tofacitinib peut être associé à une baisse du nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (neutrophiles ou lymphocytes);
- votre taux de cholestérol est élevé;
- vous avez ou avez déjà eu un cancer de quelque type que ce soit;
- vous avez des problèmes au foie;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous avez des antécédents de pneumopathie interstitielle (maladie caractérisée par l'inflammation et la cicatrisation anormale du tissu pulmonaire);
- vous avez des douleurs ou des faiblesses musculaires;
- de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement, ou si l'apparence de lésions existantes change;
- vous avez reçu un vaccin (par injection) dans le mois précédent le début de votre traitement par Sandoz Tofacitinib ou vous prévoyez vous faire vacciner. Certains types de vaccins (par injection) ne doivent pas être administrés pendant un traitement par Sandoz Tofacitinib. Avant de commencer à prendre Sandoz Tofacitinib, vous devriez avoir reçu tous les vaccins recommandés, y compris un vaccin contre le zona;
- vous avez déjà eu des caillots sanguins dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les yeux (thrombose veineuse rétinienne) ou les poumons (embolie pulmonaire), ou on vous a dit que vous risquez d'en avoir;
- vous avez des problèmes de coagulation sanguine (thrombophilie);
- vous ressentez une douleur dans la poitrine, vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque ou de tout autre problème cardiaque, ou vous présentez des facteurs de risque de maladie cardiaque, par exemple :
  - vous fumez ou avez déjà fumé;



- vous faites de l'hypertension (haute pression);
- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez des antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce;
- vous avez déjà eu une maladie coronarienne (affection caractérisée par le blocage des vaisseaux sanguins qui irriguent le coeur);
- vous souffrez d'une autre maladie associée à la polyarthrite rhumatoïde; par exemple vous avez une masse (nodule), de l'anémie, des problèmes pulmonaires ou un trouble du système immunitaire appelé « syndrome de Sjögren »;
- vous êtes d'origine asiatique; vous pourriez courir un plus grand risque d'effets secondaires graves;
- vous courez un risque accru de vous casser un os, par exemple si vous avez plus de 65 ans, si vous êtes une femme ou si vous prenez des médicaments appelés « corticostéroïdes ».

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### **Analyses sanguines et surveillance**

Vous pourriez avoir besoin de subir des analyses de sang avant de commencer votre traitement par Sandoz Tofacitinib. Ces analyses pourraient être répétées pendant votre traitement par Sandoz Tofacitinib. Votre professionnel de la santé surveillera également les résultats des tests mesurant l'état de votre foie et votre cholestérol sanguin de 4 à 8 semaines après le début de votre traitement par Sandoz Tofacitinib, et de façon périodique par la suite. Cela permettra à votre professionnel de la santé d'évaluer les effets de Sandoz Tofacitinib sur votre sang et de vérifier le fonctionnement de votre foie.

#### **Femmes**

##### **Grossesse et contraception**

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez Sandoz Tofacitinib. Il pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
- Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par Sandoz Tofacitinib et pendant 4 à 6 semaines après la fin de votre traitement par Sandoz Tofacitinib.

##### **Adultes de 65 ans ou plus**

Des effets indésirables, y compris des effets indésirables graves, ont été signalés plus fréquemment chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Tofacitinib :**

- autres médicaments utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante ou la colite ulcéreuse, y compris les suivants:
  - agents biologiques (comme l'abatacept, l'adalimumab, l'anakinra, le certolizumab, l'étanercept, le golimumab, l'infliximab, le rituximab, le sécukinumab, l'ustékimumab et le védolizumab)
  - autres inhibiteurs de la JAK (comme le baricitinib et l'upadacitinib)
- médicaments qui ont un effet sur le système immunitaire (comme l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le tacrolimus, le sirolimus et la cyclosporine)
- antiarythmiques (médicaments utilisés pour le traitement des troubles du rythme cardiaque)
- bêtabloquants (médicaments employés pour ralentir la fréquence cardiaque ou abaisser la tension artérielle) et bloqueurs des canaux calciques (médicaments employés pour abaisser la tension artérielle)
- inhibiteurs de la cholinestérase (médicaments employés pour traiter la maladie d'Alzheimer)
- inhibiteurs de la protéase du VIH
- médicament appelé « rifampine » utilisé pour traiter les infections bactériennes, comme la tuberculose, et médicaments servant à traiter les infections fongiques (comme le kétoconazole et le fluconazole)
- jus de pamplemousse
- millepertuis (une herbe médicinale aussi connue sous le nom d'*Hypericum perforatum*), qui peut réduire la réponse à Sandoz Tofacitinib

### Comment Sandoz Tofacitinib s'administre-t-il?

- Prenez toujours Sandoz Tofacitinib exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Sandoz Tofacitinib peut être pris avec ou sans nourriture.
- Si vous avez des problèmes touchant le foie ou les reins, il se peut que votre médecin réduise votre dose. Vous ne devez pas augmenter la dose.
- Sandoz Tofacitinib ne doit pas être utilisé en présence d'une infection grave, et si une infection grave se déclare pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire Sandoz Tofacitinib seul ou en association avec d'autres médicaments. Si vous recevrez aussi un autre médicament, votre professionnel de la santé vous indiquera comment vous devez le prendre. Assurez-vous de lire les feuillets de renseignements contenus dans l'emballage de tous vos autres médicaments, y compris celui-ci.

### Dose habituelle

#### Adultes (18 ans et plus) :

#### Polyarthrite rhumatoïde :

- La dose recommandée est de 5 mg, par voie orale, 2 fois par jour.

### **Arthrite psoriasique :**

- La dose recommandée est de 5 mg, par voie orale, 2 fois par jour.

### **Spondylarthrite ankylosante :**

- La dose recommandée est de 5 mg, par voie orale, 2 fois par jour.

### **Colite ulcéreuse :**

- La dose recommandée est de 10 mg 2 fois par jour pendant 8 semaines. Au bout de ces 8 semaines, votre médecin déterminera si vous devez passer à la dose de 5 mg 2 fois par jour ou continuer de prendre la dose de 10 mg 2 fois par jour pour le traitement d'entretien.
- Votre médecin pourrait décider de mettre fin à votre traitement par Sandoz Tofacitinib si ce médicament n'est pas efficace au bout de 16 semaines.

### **Surdose :**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de Sandoz Tofacitinib, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

Si vous avez oublié une dose de Sandoz Tofacitinib, prenez la dose suivante selon l'horaire prévu, à l'heure où vous devez la prendre. NE doublez PAS la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Tofacitinib?**

Lorsque vous prenez Sandoz Tofacitinib, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Voici les effets secondaires de Sandoz Tofacitinib :

- Infection des voies respiratoires supérieures (comme un rhume)
- Rhinopharyngite (infection des voies nasales ou de la gorge, écoulement nasal ou congestion nasale), toux
- Maux de tête, étourdissements
- Diarrhée, vomissements, nausées (haut-le-cœur, envie de vomir)
- Indigestion (brûlures ou maux d'estomac)
- Douleur au dos, douleur aux articulations
- Éruptions cutanées, acné
- Faiblesse/douleur musculaire

Si l'un des effets secondaires ci-dessus vous incommode de façon importante, faites-en part à votre professionnel de la santé.

Comme Sandoz Tofacitinib peut fausser les résultats des analyses sanguines, y compris le taux de cholestérol, le nombre de globules rouges ou de globules blancs et le taux de créatinine (une protéine dont la quantité peut augmenter chez les personnes qui sont atteintes de problèmes rénaux), votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Fracture d'un os</b>		✓	
<b>Cellulite</b> : infection de la peau accompagnée de rougeurs enflure et douleur		✓	
<b>Gastrite</b> : douleur abdominale, perte d'appétit		✓	
<b>Zona</b> (herpès zoster) : éruption cutanée ou vésicules, habituellement d'un côté du corps avec démangeaisons, picotements ou sensation de brûlure			✓
<b>Hypertension</b> (haute pression) : tension artérielle élevée (lorsque mesurée) pouvant s'accompagner de maux de tête ou de saignements de nez		✓	
<b>Infarctus du myocarde</b> (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers			✓
<b>Pneumonie</b> : infection accompagnée de toux, fièvre et fatigue		✓	
<b>Infections des voies urinaires</b> : difficulté à uriner ou besoin d'uriner plus fréquemment, douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, douleur dans la région pelvienne ou au milieu du dos, urine d'apparence trouble		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : urticaire, éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peuvent entraîner de la difficulté à respirer ou à avaler			✓
<b>Anémie/neutropénie/lymphopénie</b> (baisse du nombre de globules sanguins) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
<b>Bronchite</b> : toux persistante, fatigue, essoufflement		✓	
<b>Insuffisance cardiaque</b> : essoufflement à l'effort ou en s'allongeant, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, battements cardiaques irréguliers, toux persistante			✓
<b>Thrombose veineuse profonde</b> (caillot sanguin dans la jambe) : enflure, douleur ou sensibilité dans la jambe			✓
<b>Thrombose veineuse rétinienne</b> (caillot sanguin dans l'oeil) : vision trouble, perte partielle ou totale de la vue			✓
<b>Grippe</b> : toux, mal de gorge, frissons de fièvre		✓	
<b>Augmentation du taux de créatine kinase</b> : faiblesse musculaire et/ou douleur musculaire	✓		
<b>Problèmes aux reins</b> : modification de la quantité d'urine, de la couleur de l'urine (pâle ou foncée) ou de la fréquence des mictions (action d'uriner)		✓	
<b>Problèmes au foie</b> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit et démangeaisons			✓
<b>Cancer du poumon</b> : aggravation de toux, essoufflement, douleurs à la poitrine, perte d'appétit, crachats de sang, fatigue, perte de poids inexplicquée			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Lymphome</b> (cancer touchant le système lymphatique) : enflure sans douleur des ganglions lymphatiques, enflure des amygdales, fièvre, frissons, sueurs nocturne, fatigue, démangeaisons, perte de poids inexplicée, perte d'appétit, toux/difficultés respiratoires persistantes ou incapacité à respirer, et maux de tête			✓
<b>Œdème périphérique</b> : enflure des jambes et des chevilles, ou des bras et des mains		✓	
<b>Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans un poumon)</b> : douleur vive à la poitrine, toux avec crachats de sang, essoufflement soudain			✓
<b>Cancer de la peau</b> : lésions cutanées apparaissant pendant ou après le traitement, ou changement de l'apparence de lésions existantes		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## Conservation

Conservez dans le contenant d'origine entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir sur Sandoz Tofacitinib :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.sandoz.ca/fr](http://www.sandoz.ca/fr)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 16 septembre, 2024.