

GUIDE PRATIQUE SUR XELJANZ ET XELJANZ XR

XELJANZ dans la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, l'arthrite juvénile idiopathique évolutive, la spondylarthrite ankylosante et la colite ulcéreuse
XELJANZ XR dans la polyarthrite rhumatoïde

Pr XELJANZ 
[tofacitinib citrate]

Pr XELJANZ XR 
[tofacitinib citrate]

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Pr XELJANZ^{MD}/Pr XELJANZ^{MD} XR (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 XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) en monothérapie.

ARTHRITE PSORIASIQUE

Pr XELJANZ^{MD} (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.

ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE ÉVOLUTIVE

Pr XELJANZ^{MD} (tofacitinib) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique

polyarticulaire (AJIP; polyarthrite positive ou négative pour le facteur rhumatoïde [FR], oligoarthrite étendue et arthrite juvénile idiopathique sans manifestations générales) évolutive et de l'arthrite psoriasique juvénile chez les enfants dont le poids corporel est de 40 kg ou plus et qui présentent une intolérance ou n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF, pour *tumour necrosis factor*), ou chez qui ce type de traitement est déconseillé.

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Pr XELJANZ^{MD} (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

Pr XELJANZ^{MD} (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- α .

Il ne faut pas utiliser XELJANZ 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.

Options à prise orale pratiques : XELJANZ 2 f.p.j. pour la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, l'arthrite juvénile idiopathique évolutive et la spondylarthrite ankylosante, et XELJANZ XR 1 f.p.j. pour la polyarthrite rhumatoïde¹

Doses recommandées pour la polyarthrite rhumatoïde

XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j.



XELJANZ XR à 11 mg 1 f.p.j.

Au même moment chaque jour



Passage de XELJANZ à XELJANZ XR s'il y a lieu pour la polyarthrite rhumatoïde

XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j.



Le jour suivant
la dernière dose

→

XELJANZ XR à 11 mg 1 f.p.j.



←

24 heures après
la dernière dose

XELJANZ/XELJANZ XR se prend par voie orale, avec ou sans nourriture. Les comprimés XELJANZ XR doivent être avalés entiers. Il ne faut pas les écraser, les couper ni les mâcher.

Dose recommandée pour l'arthrite psoriasique, l'arthrite juvénile idiopathique évolutive et la spondylarthrite ankylosante

XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j.



XELJANZ XR n'est pas indiqué pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de l'arthrite juvénile idiopathique évolutive ou de la spondylarthrite ankylosante.

La préparation sous forme de solution orale qui a été utilisée pour les études cliniques sur l'AJI chez les patients pesant < 40 kg n'est pas commercialisée au Canada.

Limites de l'utilisation du traitement d'association

	Polyarthrite rhumatoïde	Arthrite psoriasique	Arthrite juvénile idiopathique (AJI) évolutive
Traitement d'association	XELJANZ/XELJANZ XR est destiné à être employé en association avec le MTX.	XELJANZ est utilisé en association avec le MTX ou un autre ARMM synthétique classique. XELJANZ XR n'est pas indiqué pour l'arthrite psoriasique.	XELJANZ peut être utilisé en association avec le MTX. XELJANZ XR n'est pas indiqué pour l'AJI.

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

Monothérapie	On peut envisager un traitement en monothérapie en cas d'intolérance au MTX et à d'autres ARMM.	XELJANZ n'est pas indiqué en monothérapie pour l'arthrite psoriasique.	XELJANZ peut être utilisé en monothérapie.
---------------------	---	--	--

Spondylarthrite ankylosante

Traitement d'association	Il ne faut pas utiliser XELJANZ en association avec d'autres inhibiteurs de JAK ni avec des immunomodulateurs biologiques (p. ex., des ARMM biologiques) ou des immunosuppresseurs puissants, comme l'azathioprine et la cyclosporine. XELJANZ XR n'est pas indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante.
---------------------------------	--

Pour connaître les renseignements posologiques complets, veuillez consulter la monographie de XELJANZ/XELJANZ XR.

Options à prise orale pratiques : XELJANZ 2 f.p.j. pour la colite¹

Doses recommandées pour la colite ulcéreuse

SEMAINE 0

SEMAINE 8 (au moins)

Phase d'induction	Phase d'entretien
10 mg 2 f.p.j.	5 mg 2 f.p.j.
 <ul style="list-style-type: none"> Le traitement d'induction doit être abandonné chez les patients qui ne présentent pas de bienfaits thérapeutiques adéquats à la 16^e semaine. 	 <ul style="list-style-type: none"> Selon la réponse thérapeutique obtenue pendant la phase d'induction, certains patients peuvent prendre 10 mg 2 fois par jour pour le traitement d'entretien. Afin de réduire au minimum les effets indésirables, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible possible pour le traitement d'entretien. Pour le traitement de la colite ulcéreuse, la dose efficace la plus faible possible de XELJANZ doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible pour obtenir ou maintenir une réponse thérapeutique.

XELJANZ se prend par voie orale, avec ou sans nourriture.

Limites de l'utilisation du traitement d'association

Colite ulcéreuse

Traitement d'association

Il ne faut pas utiliser XELJANZ en association avec d'autres inhibiteurs de JAK ni avec des immunomodulateurs biologiques (p. ex., des ARMM biologiques) ou des immunosuppresseurs puissants, comme l'azathioprine et la cyclosporine.
XELJANZ XR n'est pas indiqué pour le traitement de la colite ulcéreuse.

Pour connaître les renseignements posologiques complets, veuillez consulter la monographie de XELJANZ/XELJANZ XR.

XELJANZ et XELJANZ XR : Recommandations relatives à la surveillance thérapeutique¹

	Après 4 à 8 semaines de traitement				
	Départ	4 à 8 semaines après le début du traitement	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Périodiquement
Lipides	■	■		■	
Lymphocytes	■	■	■		
Polynucléaires neutrophiles	■	■	■		
Hémoglobine	■	■	■		
Signes vitaux*	■				■
Dépistage de la tuberculose	■				■
Fonction rénale	■				
Enzymes hépatiques	■	Évaluation dans le cadre de la prise en charge normale du patient			

D'après la monographie de XELJANZ/XELJANZ XR¹.

Une surveillance systématique des taux d'enzymes hépatiques et une analyse rapide pour déterminer la cause des élévations de ces enzymes sont recommandées afin de repérer les cas possibles de lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

Pendant et après le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR, 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.

* Pouls et tension artérielle.

Considérations posologiques¹

Personnes âgées (> 65 ans)	Aucun ajustement de la dose nécessaire.
Poids corporel (40 à 140 kg)	
Enfants (< 18 ans)	Patients atteints d'AJI pesant ≥ 40 kg : XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j. XELJANZ XR ne doit pas être administré à cette population de patients. La préparation sous forme de solution orale qui a été utilisée pour les études cliniques sur l'AJI chez les patients pesant < 40 kg n'est pas commercialisée au Canada.
Insuffisance rénale	<p>Légère : Aucune modification de la dose n'est nécessaire. XELJANZ doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CICr ≥ 30 mL/min et < 60 mL/min) ou sévère (CICr ≥ 15 et < 30 mL/min), y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, qu'ils soient hémodialysés ou non.</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients hémodialysés, une 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. La dose recommandée de XELJANZ est de : <ul style="list-style-type: none"> 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.; 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. <p>L'administration de XELJANZ 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. Envisager l'administration de XELJANZ à 5 mg chez ces patients</p>
Insuffisance hépatique	<p>Légère : Aucune modification de la dose n'est nécessaire. Modérée : La dose recommandée de XELJANZ est de : <ul style="list-style-type: none"> 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. 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. </p> <p>XELJANZ doit être administré avec prudence dans cette population de patients. XELJANZ XR ne doit pas être utilisé. Sévère : XELJANZ/XELJANZ XR est contre-indiqué.</p>
Infection évolutive, qu'elle soit chronique ou localisée	XELJANZ/XELJANZ XR ne doit pas être administré.
Infections graves	L'utilisation de XELJANZ/XELJANZ XR doit être évitée tant et aussi longtemps que l'infection n'est pas maîtrisée.
Nombre de lymphocytes < $0,5 \times 10^9$ cellules/L	Le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR ne doit pas être entrepris; s'il l'est déjà, il doit être interrompu.
Nombre absolu de neutrophiles < 1×10^9 cellules/L	Il faut éviter d'instaurer le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR chez les patients présentant un NAN < 1×10^9 cellules/L. Chez les patients présentant un NAN persistant de $0,5$ à 1×10^9 cellules/L, l'administration de la dose de XELJANZ/XELJANZ XR doit être interrompue jusqu'à ce que le NAN soit > 1×10^9 cellules/L. Chez les patients qui présentent un NAN < $0,5 \times 10^9$ cellules/L, il faut arrêter le traitement.
Taux d'hémoglobine < 90 g/L	Le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR ne doit pas être entrepris chez les patients dont le taux d'hémoglobine est faible (c.-à-d., < 90 g/L). Le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR doit être interrompu chez les patients dont le taux d'hémoglobine atteint des valeurs en deçà de 80 g/L ou si ce taux diminue de plus de 20 g/L pendant le traitement.
Femmes enceintes	XELJANZ/XELJANZ XR est contre-indiqué pendant la grossesse. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR et pendant 4 à 6 semaines après la prise de la dernière dose.
Femmes qui allaitent	XELJANZ/XELJANZ XR est contre-indiqué.
Patients à risque de thrombose (y compris l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde et la thrombose artérielle) ou ayant des symptômes de thrombose	XELJANZ/XELJANZ XR ne doit pas être administré aux patients exposés à un risque de thrombose. Arrêter l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR et évaluer promptement les patients ayant des symptômes de thrombose. Pour le traitement de la colite ulcéreuse, la dose efficace la plus faible possible de XELJANZ doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible pour obtenir ou maintenir une réponse thérapeutique.

D'après la monographie de XELJANZ/XELJANZ XR¹.

ARMM : antirhumatismal modificateur de la maladie; CICr : clairance de la créatinine; f.p.j. : fois par jour; MTX : méthotrexate; NAN : nombre absolu de neutrophiles

Recommandations relatives à la fonction hématologique et à la posologie¹

Réglage de la dose dans les cas de lymphopénie

Nombre de lymphocytes – épreuves de laboratoire	Recommandation
Nombre absolu de lymphocytes $\geq 0,5 \times 10^9$ cellules/L	Maintenir la dose.
Nombre absolu de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L (confirmé par un nouveau test)	Arrêter l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR.

Réglage de la dose dans les cas de neutropénie

Nombre de lymphocytes – épreuves de laboratoire	Recommandation
NAN $> 1 \times 10^9$ cellules/L	Maintenir la dose.
NAN de $0,5$ à 1×10^9 cellules/L	<p>Dans le cas de diminutions persistantes des valeurs dans ces limites, arrêter ou réduire l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR jusqu'à ce que le NAN soit $> 1 \times 10^9$ cellules/L.</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients traités par 5 mg 2 f.p.j., arrêter l'administration de XELJANZ jusqu'à ce que le NAN atteigne $> 1 \times 10^9$ cellules/L, puis reprendre le traitement par XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j. <p>Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde :</p> <ul style="list-style-type: none"> Lorsque le NAN est $> 1 \times 10^9$ cellules/L, reprendre le traitement par XELJANZ XR à 11 mg 1 f.p.j. <p>Patients atteints de colite ulcéreuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> Pour les patients recevant XELJANZ à 10 mg 2 f.p.j., réduire la posologie à 5 mg 2 f.p.j.; lorsque le NAN est $> 1 \times 10^9$ cellules/L, reprendre le traitement à 10 mg 2 f.p.j. selon la réponse clinique.
NAN $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L (confirmé par un nouveau test)	Arrêter l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR.

Réglage de la dose dans les cas d'anémie

Taux d'hémoglobine – épreuves de laboratoire	Recommandation
Diminution < 20 g/L et taux $\geq 90,0$ g/L	Maintenir la dose.
Diminution ≥ 20 g/L ou taux < 80 g/L (confirmé par un nouveau test)	Interrompte l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR jusqu'à ce que les valeurs d'hémoglobine se soient normalisées (> 80 g/L).

D'après la monographie de XELJANZ/XELJANZ XR¹.

Neutrophiles et lymphocytes

Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, des diminutions confirmées du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) en deçà de 1×10^9 cellules/L sont survenues chez 0,08 % des patients du groupe recevant XELJANZ 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.

Dans les études cliniques 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 XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j., pendant la période d'exposition de 12 mois.

Lors d'une étude non comparative sans insu de phase II/III de suivi de longue durée (période maximale de 114 mois) portant sur la polyarthrite rhumatoïde, des cas de neutropénie ont été signalés chez 4,0 % (0,97 événement/100 années-patients) des patients traités par XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j., et chez 0,4 % de ces patients, des diminutions confirmées du NAN en deçà de 1×10^9 cellules/L se sont produites.

Lors de l'étude de suivi de longue durée (période maximale de 114 mois) portant sur la polyarthrite rhumatoïde, des cas de lymphopénie ont été signalés chez 4,5 % (1,07 événement/100 années-patients) des patients traités par XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j., et chez 1,1 % de ces patients, des diminutions confirmées du nombre absolu de lymphocytes en deçà de $0,5 \times 10^9$ cellules/L se sont produites.

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

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

Dans l'étude de 52 semaines sur le traitement d'entretien de la colite ulcéreuse, une numération unique absolue des lymphocytes $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L a été signalée chez 2,6 % des patients 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 $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L n'a été signalée dans quelque groupe de traitement que ce soit selon deux tests séquentiels.

Le traitement par XELJANZ 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.

Interactions médicamenteuses¹

Médicaments pour lesquels **aucun** réglage posologique n'est nécessaire lorsqu'ils sont administrés avec XELJANZ/XELJANZ XR : méthotrexate, substrats de la CYP3A4 (comme le midazolam), contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel), substrats du transporteur de cations organiques et de l'extrusion des composés toxiques et de plusieurs médicaments (metformine).

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 (pour la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrite psoriasique, la dose recommandée de XELJANZ est de 5 mg 2 f.p.j.).

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*).

Il faut faire preuve de prudence lorsque XELJANZ/XELJANZ XR 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 α_2 -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.

Interactions médicaments, aliments et herbes médicinales¹

Catégorie	Exemple	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4	Kétoconazole	La posologie recommandée de XELJANZ lors de l'administration concomitante est de : <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg 2 f.p.j. lorsque la posologie indiquée est de 10 mg 2 f.p.j. • 5 mg 1 f.p.j. lorsque la posologie indiquée est de 5 mg 2 f.p.j. L'administration avec XELJANZ XR n'est pas recommandée.
Au moins un médicament entraînant à la fois une inhibition modérée de la CYP3A4 et une inhibition puissante de la CYP2C19	Fluconazole	L'administration avec XELJANZ/XELJANZ XR n'est pas recommandée.
Immunosuppresseurs puissants	Tacrolimus et cyclosporine	L'administration avec XELJANZ/XELJANZ XR n'est pas recommandée.
Inducteurs puissants de la CYP3A4	Rifampicine	L'administration avec XELJANZ/XELJANZ XR n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'inducteurs puissants de la CYP3A4 et de XELJANZ/XELJANZ XR peut entraîner la perte ou la réduction de la réponse clinique.
Aliments qui modifient la biotransformation sous la médiation de la CYP450 3A	Jus de pamplemousse	Consommation à éviter pendant le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR.
Herbes médicinales inductrices de la CYP3A4	Millepertuis	Son administration concomitante avec XELJANZ/XELJANZ XR peut entraîner la perte ou la réduction de la réponse clinique.

D'après la monographie de XELJANZ/XELJANZ XR¹.

Considérations particulières en matière d'innocuité¹

Lipides

Le traitement par XELJANZ a été associé à une augmentation des taux de certains paramètres lipidiques, notamment le cholestérol total, le cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité) et le cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité).

Dans le cadre des études cliniques contrôlées sur la polyarthrite rhumatoïde, les taux moyens de cholestérol LDL et HDL ont affiché une hausse de 14 % et de 16 %, respectivement, par rapport aux valeurs initiales dans le groupe XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j. Les rapports moyens LDL/HDL sont demeurés pratiquement inchangés chez les patients traités par XELJANZ. 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 contrôlées.

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 XELJANZ au cours des essais cliniques contrôlés sur la polyarthrite rhumatoïde. Une proportion de 4,4 % des patients traités par XELJANZ à 5 mg f.p.j. ont amorcé un traitement hypolipidémiant au cours des cinq études cliniques contrôlées sur la polyarthrite rhumatoïde.

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. Les élévations moyennes en pourcentage des taux de cholestérol LDL et de cholestérol HDL à 12 mois étaient de 13,80 % et 11,71 % dans le groupe XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j. et de 17,04 % et 13,63 % dans le groupe XELJANZ à 10 mg 2 f.p.j., respectivement.

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

L'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée au début du traitement, après 4 à 8 semaines environ de traitement par XELJANZ/XELJANZ XR et tous les 6 mois par la suite. La prise en charge des patients doit suivre les lignes directrices de pratique clinique locale relatives au traitement de l'hyperlipidémie.

Enzymes hépatiques

Le traitement par XELJANZ a été associé à une fréquence accrue d'élévations du taux d'enzymes hépatiques par rapport au placebo.

Les taux d'enzymes hépatiques doivent être mesurés avant le traitement par XELJANZ et, par la suite, dans le cadre de la prise en charge normale du patient.

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 XELJANZ/XELJANZ XR 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 f.p.j. (dose non recommandée pour la polyarthrite rhumatoïde), 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.

Des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été signalées plus souvent chez les patients traités par XELJANZ que chez les patients qui recevaient un inhibiteur du TNF dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation. Dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde traitée par XELJANZ 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 6,01 % et 3,21 % des patients, respectivement. Dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde traitée par 10 mg de tofacitinib 2 f.p.j. (pas une dose recommandée), une élévation des taux d'ALAT et d'ASAT à plus de 3 fois la LSN a été observée chez 6,51 % et 4,57 % des patients, respectivement.

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, le traitement par XELJANZ 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.

Trois enfants traités par le tofacitinib à 5 mg 2 f.p.j. lors de l'étude JIA-1 ont présenté une élévation des taux d'enzymes hépatiques, lesquels ont diminué après l'arrêt du traitement. Ces cas ont été jugés comme une possible ou une probable lésion hépatique d'origine médicamenteuse.

On ignore l'effet de XELJANZ/XELJANZ XR sur la réactivation de l'hépatite virale chronique. XELJANZ/XELJANZ XR 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.

XELJANZ/XELJANZ XR est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Il est recommandé de régler la posologie de XELJANZ chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Patients d'origine asiatique

XELJANZ/XELJANZ XR doit être administré avec prudence aux patients d'origine asiatique :

- Les patients d'origine asiatique sont exposés à un risque accru de zona et d'infections opportunistes, et le traitement par XELJANZ a été associé à des taux accrus d'infections chez les patients d'origine asiatique comparativement aux autres races.

- Ils sont 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.

Troubles musculosquelettiques

Le traitement par XELJANZ 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 XELJANZ.

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 XELJANZ à 10 mg 2 f.p.j. que chez ceux traités par la dose de 5 mg 2 f.p.j.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de XELJANZ n'ont pas été établies chez les enfants pour des indications autres que l'AJI. L'innocuité et l'efficacité de XELJANZ XR n'ont pas été établies chez les moins de 18 ans.

La préparation sous forme de solution orale qui a été utilisée pour les études cliniques sur l'AJI chez les patients pesant < 40 kg n'est pas commercialisée au Canada.

Personnes âgées

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 XELJANZ a été supérieure à celle notée chez les personnes de moins de 65 ans.

Santé reproductive

D'après les résultats des études chez l'animal, XELJANZ/XELJANZ XR peut causer une diminution de la fertilité chez les femelles et peut être dangereux pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte.

Considérations particulières en matière d'innocuité¹

Infections graves

Les patients traités par XELJANZ/XELJANZ XR sont exposés à un risque accru de contracter une infection grave qui peut nécessiter une hospitalisation ou même causer la mort. La plupart des patients qui ont contracté une telle infection prenaient un immunosuppresseur comme le méthotrexate ou un corticostéroïde en même temps que XELJANZ/XELJANZ XR.

Les infections graves les plus fréquentes signalées au cours du traitement par XELJANZ 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 XELJANZ : tuberculose et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosse, candidose œsophagienne, pneumocystose, zona multimétamérique, infection à cytomégalo virus, infection à virus BK, listériose et aspergillose.

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 XELJANZ. D'autres infections graves qui n'ont pas été signalées au cours d'études cliniques peuvent également survenir (p. ex., coccidioïdomycose).

Les infections signalées avec XELJANZ/XELJANZ XR comprennent également des infections bactériennes ou virales et d'autres infections provoquées par des agents pathogènes opportunistes.

On a observé une augmentation liée à la dose du nombre d'infections graves chez les patients traités par XELJANZ comparativement aux patients recevant des inhibiteurs du TNF dans le cadre d'une étude sur l'innocuité menée après l'approbation. Certaines de ces infections graves ont entraîné la mort. Des infections opportunistes ont également été signalées au cours de l'étude.

La prudence est de mise lors de l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR aux patients suivants :

- les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, étant donné que la fréquence des infections est plus élevée chez ces types de patients;
- 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 XELJANZ 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.

Les patients traités par XELJANZ 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 XELJANZ à 10 mg 2 f.p.j. (6,64) que chez les patients traités par XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j. (2,05) ou recevant le placebo (0,97).

Le risque d'infections opportunistes est supérieur en Asie.

XELJANZ/XELJANZ XR 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 XELJANZ/XELJANZ XR 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 XELJANZ/XELJANZ XR, 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 XELJANZ/XELJANZ XR. Si un patient contracte une nouvelle infection pendant le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR, il doit se soumettre rapidement à des examens diagnostiques complets

TNF (tumeur necrosis factor) : facteur de nécrose tumorale

Considérations particulières en matière d'innocuité¹

adaptés à son état immunodéprimé et commencer le traitement antimicrobien qui s'impose. De plus, il devra faire l'objet d'une étroite surveillance.

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

Tuberculose :

Les patients traités par XELJANZ/XELJANZ XR sont exposés à un risque accru de contracter une infection grave incluant une tuberculose évolutive, pouvant se présenter sous forme disséminée ou extrapulmonaire.

Il faut soupeser les risques et les bienfaits avant d'entreprendre le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR chez les patients :

- ayant été exposés à la tuberculose; ou
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où sévit une endémie de tuberculose ou de mycose.

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 XELJANZ/XELJANZ XR et de façon périodique (p. ex., annuellement) pendant la prise de XELJANZ/XELJANZ XR.

Pendant et après le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter tout signe ou symptôme de tuberculose, y compris chez les patients dont les résultats aux épreuves de dépistage de la tuberculose latente effectuées avant le traitement se sont révélés négatifs.

XELJANZ/XELJANZ XR 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 XELJANZ/XELJANZ XR 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 XELJANZ/XELJANZ XR.

Cancers

Des cas de cancers ont été observés chez des patients traités par XELJANZ, 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. 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 XELJANZ qui prenaient en concomitance des immunosuppresseurs.

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.

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).

Il faut administrer XELJANZ/XELJANZ XR 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.

Il convient d'évaluer les risques et les bienfaits du traitement par XELJANZ/XELJANZ XR 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 XELJANZ/XELJANZ XR chez les patients qui développent un cancer.

Cancers de la peau non mélaniques

Des cancers de la peau non mélaniques ont été signalés chez des patients traités par XELJANZ.

Le cancer de la peau non mélanique est un effet indésirable lié à la dose, et le risque est plus élevé chez

Considérations particulières en matière d'innocuité¹

les patients traités par XELJANZ à 10 mg 2 f.p.j. que chez les patients traités par XELJANZ 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 XELJANZ comparativement à ceux recevant des inhibiteurs du TNF dans une étude sur l'innocuité menée après l'approbation.

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.

Troubles cardiovasculaires

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 atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par XELJANZ.

Dans cette étude, une fréquence plus élevée de mortalité de toutes causes, y compris le décès subit d'origine cardiovasculaire (CV), et de thrombose a été observée chez les patients qui ont reçu XELJANZ à 10 mg 2 f.p.j., comparativement aux patients qui ont reçu XELJANZ 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.

XELJANZ à 10 mg 2 f.p.j. et XELJANZ XR à 22 mg 1 f.p.j. ne sont pas recommandés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou de l'arthrite psoriasique.

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

Pour le traitement de la colite ulcéreuse, la dose efficace la plus faible possible de XELJANZ doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible pour obtenir ou maintenir une réponse thérapeutique.

L'administration de XELJANZ/XELJANZ XR doit être évitée chez les patients exposés à un risque de thrombose.

Arrêter l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR et évaluer promptement les patients ayant des symptômes de thrombose.

Manifestations cardiovasculaires graves :

Des manifestations cardiovasculaires graves, y compris des infarctus du myocarde, ont été observées chez les patients qui ont reçu XELJANZ à 5 mg 2 f.p.j., XELJANZ 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. 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. 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.

Réduction de la fréquence cardiaque et prolongation de l'intervalle PR :

XELJANZ a entraîné une réduction de la fréquence cardiaque et une prolongation de l'intervalle PR.

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 XELJANZ/XELJANZ XR.

TNF (tumor necrosis factor) : facteur de nécrose tumorale

Considérations particulières en matière d'innocuité¹

Immunisations

On ne dispose pas de données sur la transmission secondaire d'une infection par un vaccin vivant chez les patients traités par XELJANZ/XELJANZ XR.

Les patients devraient recevoir tous les vaccins recommandés, conformément aux directives d'immunisation en vigueur, avant de commencer un traitement par XELJANZ/XELJANZ XR. L'administration d'un vaccin vivant pendant le traitement n'est pas recommandée. L'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et la mise en route du traitement par XELJANZ/XELJANZ XR doit être conforme aux lignes directrices en vigueur sur la vaccination en ce qui a trait aux agents immunomodulateurs.

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 XELJANZ/XELJANZ XR.

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés au cours d'essais cliniques sur XELJANZ menés auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, bien que le rôle de l'inhibition des protéines 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.

Des cas de pneumopathie interstitielle (dont certains mortels) ont été signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par XELJANZ au cours d'essais cliniques et après la mise sur le marché du produit.

Il est recommandé d'administrer XELJANZ/XELJANZ XR avec prudence aux patients qui ont des antécédents de pneumopathie interstitielle ou qui y sont plus à risque.

Système endocrinien/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.

Thrombose veineuse rétinienne

Des cas de thrombose veineuse rétinienne ont été signalés chez des patients traités par le tofacitinib. Il faut aviser les patients d'obtenir des soins médicaux sans délai s'ils présentent des symptômes évoquant une thrombose veineuse rétinienne.

Fractures

Divers types de fractures, y compris des fractures ostéoporotiques, sont survenus chez des patients traités par XELJANZ/XELJANZ XR lors d'études cliniques et depuis la commercialisation du produit.

L'emploi de XELJANZ/XELJANZ XR 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.

Perforations du tube digestif

Des cas de perforation du tube digestif ont été signalés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par XELJANZ, bien que le rôle de l'inhibition des protéines JAK dans ces cas soit 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 XELJANZ quant à l'apparition des perforations du tube digestif.

XELJANZ/XELJANZ XR 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.

Considérations particulières en matière d'innocuité¹

Déclaration des manifestations indésirables

Les professionnels de la santé peuvent déclarer tout effet indésirable associé à l'emploi de XELJANZ/XELJANZ XR à Santé Canada de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

Tout effet indésirable présumé peut aussi être signalé à l'Information pharmaceutique de Pfizer en téléphonant au 1-800-463-6001.

Lors de la déclaration d'un effet indésirable, veuillez fournir le plus d'information possible, y compris des renseignements sur les antécédents médicaux, les médicaments pris en concomitance, la date d'apparition et les dates du traitement.

Contre-indications :

XELJANZ/XELJANZ XR est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au tofacitinib, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant.
- chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
- pendant la grossesse et l'allaitement.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Infections graves : Les patients traités par XELJANZ/XELJANZ XR sont exposés à un risque accru de contracter une infection grave qui peut nécessiter une hospitalisation ou même causer la mort. La plupart des patients qui ont contracté une telle infection prenaient un immunosuppresseur comme le méthotrexate ou un corticostéroïde en même temps que XELJANZ/XELJANZ XR. En cas d'infection grave, il faut interrompre le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR 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), des infections fongiques envahissantes (pouvant se présenter sous forme disséminée), des infections bactériennes ou virales et d'autres infections provoquées par des agents pathogènes opportunistes.

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

Pendant et après le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR, 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.

Cancers : Des cas de lymphome et d'autres cancers ont été observés chez des patients traités par XELJANZ. 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 XELJANZ qui prenaient en concomitance des 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). Il faut administrer XELJANZ/XELJANZ XR 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.

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 cardiovasculaire (CV) qui ont reçu XELJANZ à 10 mg 2 fois par jour (dose non recommandée pour la polyarthrite rhumatoïde) comparativement à ceux qui ont reçu XELJANZ à 5 mg 2 fois par jour ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Bon nombre de ces manifestations étaient graves, et certaines d'entre elles ont causé la mort. XELJANZ/XELJANZ XR ne doit pas être administré aux patients exposés à un risque de thrombose. Arrêter l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR et évaluer promptement les patients ayant des symptômes de thrombose. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, la dose efficace la plus faible possible de XELJANZ doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible pour obtenir ou maintenir une réponse thérapeutique.

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. Il faut administrer XELJANZ/XELJANZ XR 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.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- L'utilisation combinée de XELJANZ/XELJANZ XR et de puissants médicaments immunosuppresseurs n'ayant pas fait l'objet d'études, elle n'est donc pas recommandée.

- Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement par XELJANZ/XELJANZ XR et pendant 4 à 6 semaines après la prise de la dernière dose.
- D'après les résultats des études chez l'animal, XELJANZ/XELJANZ XR peut causer une diminution de la fertilité chez les femelles d'espèces animales et être dangereux pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte
- Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut mettre fin sans tarder au traitement par XELJANZ/XELJANZ XR et rechercher la cause possible ou les causes possibles de la réaction.
- Risque de réactivation virale, comme la réactivation du virus responsable du zona.
- Les patients devraient recevoir tous les vaccins recommandés, conformément aux directives d'immunisation en vigueur, avant de commencer un traitement par XELJANZ/XELJANZ XR. L'administration d'un vaccin vivant pendant le traitement n'est pas recommandée.
- 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 XELJANZ/XELJANZ XR.
- Risque de cancers, y compris des cancers du poumon et des lymphomes, et de cancer de la peau non mélanique. 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.
- Risque de lymphopénie, de neutropénie, d'anémie et d'élévation des taux lipidiques.
- Il faut tenir compte du nombre de lymphocytes lors de l'évaluation du risque d'infection chez chaque patient, étant donné que le risque d'infection peut être plus élevé en fonction de la gravité de la lymphopénie.
- La dose quotidienne totale recommandée de XELJANZ 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. XELJANZ XR ne doit pas être administré à cette population de patients. XELJANZ/XELJANZ XR est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs du virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (résultat positif au dosage sérologique).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, qu'ils soient hémodialysés ou non, la dose recommandée de XELJANZ est la moitié de la dose quotidienne totale recommandée chez les patients ayant une fonction rénale normale.
- Fréquence accrue d'élévations du taux d'enzymes hépatiques.
- Faire preuve de prudence lors de l'administration de XELJANZ XR à des patients présentant une sténose digestive sévère préexistante.
- Utiliser avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de pneumopathie interstitielle ou qui y sont plus à risque.
- XELJANZ XR n'est pas indiqué chez les enfants.
- Il faut administrer ce médicament avec prudence aux personnes âgées et aux patients diabétiques en raison du risque accru d'infection grave.
- Hypoglycémie chez les patients recevant des antidiabétiques.
- La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire chronique, car ils peuvent être plus vulnérables aux infections.
- Administrer avec prudence aux patients d'origine asiatique compte tenu du risque accru de manifestations, notamment le zona, les infections opportunistes et la pneumopathie interstitielle, comparativement aux patients d'autres races.]
- Risque de perforation du tube digestif. Utiliser avec prudence chez les patients qui peuvent être exposés à un risque accru de perforation du tube digestif.
- Augmentation des taux de créatine kinase.
- Réduction de la fréquence cardiaque et prolongation de l'intervalle PR. 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.
- XELJANZ/XELJANZ XR ne doit pas être administré aux patients exposés à un risque de thrombose. Arrêter l'administration de XELJANZ/XELJANZ XR et évaluer promptement les patients ayant des symptômes de thrombose.
- Les cas d'infarctus du myocarde non mortel ont été plus nombreux dans le groupe tofacitinib que dans le groupe inhibiteur du TNF. 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.
- L'emploi de XELJANZ/XELJANZ XR 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.
- Des cas de thrombose veineuse rétinienne ont été signalés chez des patients traités par le tofacitinib. Il faut aviser les patients d'obtenir des soins médicaux sans délai s'ils présentent des symptômes évoquant une thrombose veineuse rétinienne.

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie du produit à l'adresse <https://www.pfizer.ca/fr/nos-produits/xeljanz-tofacitinib> et un avis sur des renseignements importants en matière d'innocuité à l'adresse <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/inhibiteurs-janus-kinase-et-risque-manifestation-cardiovasculaire-grave-thrombose> pour obtenir des renseignements importants au sujet des effets indésirables, des interactions et de la posologie qui ne figurent pas dans le présent document. Vous pouvez également obtenir la monographie en composant le 1-800-463-6001.

Référence : 1. Pfizer Canada SRI. Monographie de XELJANZ/XELJANZ XR. 5 avril 2024.

Options à prise orale pratiques :

XELJANZ 2 f.p.j. pour la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, l'arthrite juvénile idiopathique évolutive, la spondylarthrite ankylosante et la colite ulcéreuse
XELJANZ XR 1 f.p.j. pour la polyarthrite rhumatoïde¹

Programme de soutien aux patients

PfizerFlex

Une équipe expérimentée et dévouée

Un programme de soutien complet qui aide vos patients à prendre en charge leur traitement par XELJANZ ou XELJANZ XR :



Inscription conçue pour être simple et rapide



Coordonnateur/coordonnatrice de programme attiré(e)



Orientation quant au remboursement et au soutien financier



Formation et soutien en matière d'observance

Le programme de soutien PfizerFlex aide les patients à se procurer XELJANZ ou XELJANZ XR rapidement.



Inscrivez vos patients en composant le **1-855-935-3539**.



Invitez vos patients à visiter le **PfizerFlex.ca/fr** pour obtenir des renseignements sur les services de soutien offerts par le programme.

Pour en apprendre davantage, communiquez avec votre représentant Pfizer.

VISITEZ LE SITE [XELJANZPRO.CA/FR](https://www.xeljanzpro.ca/fr)



XELJANZ/XELJANZ XR, M.D. de PF Prism C.V., Pfizer Canada SRI, licencié
PFIZERFLEX, M.C. de Pfizer Inc., Pfizer Canada SRI, licencié
© 2024 Pfizer Canada SRI, Kirkland (Québec) H9J 2M5
PP-XEL-CAN-1057-FR



XELJANZ
[tofacitinib citrate]

XELJANZ XR
[tofacitinib citrate]