

BROCHURE DESTINÉE AUX PRESCRIPTEURS

Guide sur la posologie, l'administration,
la surveillance et la gestion des risques.

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Afin de communiquer sur certains risques concernant l'utilisation de XELJANZ, Pfizer, en collaboration avec l'EMA, a mis en place un plan de communication détaillé permettant de faire connaître les risques décrits dans le résumé des caractéristiques du produit, comprenant les éléments suivants :

- une carte d'Alerte Patient
- une brochure destinée aux prescripteurs
- une liste de contrôle à l'attention des prescripteurs pour l'initiation du traitement
- une liste de contrôle à l'attention des prescripteurs pour la poursuite du traitement.

Les deux listes de contrôle concernant le traitement ont été développées pour les prescripteurs et doivent être utilisées avant l'initiation et pour le suivi du traitement par XELJANZ.

Ces listes ont pour objectif de vous rappeler les risques associés à l'utilisation de XELJANZ et les examens recommandés avant et pendant le traitement par XELJANZ.

« Registres européens »

Afin de continuer à décrire les risques liés à XELJANZ, Pfizer s'est engagé à participer à 4 registres européens établis sur la PR (Polyarthrite Rhumatoïde), dont un au Royaume-Uni (BSRBR), un en Allemagne (RABBIT), un en Suède (ARTIS) et un en Espagne (BIOBADASER).

L'objectif des registres de surveillance est de recueillir davantage de données longitudinales de sécurité issues de la pratique clinique concernant l'utilisation de XELJANZ chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Pfizer s'est également engagé à participer à une étude de surveillance active prospective et non-interventionnelle en utilisant les registres européens de la RCH, dont un en Suède (Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease [SWIGREG]) et un à l'échelle européenne (United Registries for Clinical Assessment and Research [UR-CARE]). L'objectif de ces études de surveillance active est de mieux comprendre et décrire le profil de sécurité de XELJANZ dans la pratique clinique chez les patients atteints de RCH.

En outre, il est prévu une sous-analyse du profil de sécurité chez les patients traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour en traitement d'entretien.

Afin de continuer à décrire les risques liés à XELJANZ dans le traitement de l'AJI (Arthrite Juvenile Idiopathique), Pfizer s'est aussi engagé au sein de 4 registres européens, dont deux en Allemagne (le registre German Biologics in Pediatric Rheumatology ou BiKeR et le registre Juvenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation ou registre JuMBO), un en Suède (les registres de santé nationaux suédois) et un au Royaume-Uni (le registre biologique britannique de l'AJI).

L'objectif de ces registres est de collecter des données de sécurité supplémentaires dans le cadre de la pratique clinique concernant l'utilisation de XELJANZ chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique juvénile.

Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

XELJANZ en association avec du méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : Disease Modifying Antirheumatic Drugs).

XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

Rhumatisme psoriasique

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

Spondylarthrite Ankylosante

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

Rectocolite hémorragique

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

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

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

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

(Voir les informations complètes à la rubrique "Indications thérapeutiques" du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Posologie et mode d'administration

Polyarthrite Rhumatoïde et Rhumatisme Psoriasique

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

Formulation à libération prolongée :

La dose recommandée est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour, à ne pas dépasser. Le traitement par XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés, deux fois par jour et par XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée, une fois par jour peut être interverti le jour suivant l'administration de la dernière dose de l'un ou l'autre comprimé. XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour a démontré une équivalence pharmacocinétique (AUC et Cmax) à XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour.

Spondylarthrite Ankylosante

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

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

Rectocolite hémorragique

Traitement d'induction (de la semaine 0 jusqu'à la semaine 8, prolongation possible jusqu'à la semaine 16 maximum, si nécessaire)

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

Traitement d'entretien (après la période de traitement d'induction)

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

XELJANZ 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'Événements Cardiovasculaires Indésirables Majeurs (MACE) et de tumeurs malignes sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

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

La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

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

Reprise du traitement

Si le traitement a été interrompu, la reprise d'un traitement avec XELJANZ peut être envisagée. En cas de perte de réponse, une réinduction avec XELJANZ 10 mg administré deux fois par jour peut être envisagée.

Au cours des études cliniques, la durée de la période d'interruption du traitement a pu atteindre 1 an. L'efficacité peut être récupérée par un traitement de 8 semaines à la dose de 10 mg administrée deux fois par jour.

Arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire et rhumatisme psoriasique juvénile (patients âgés de 2 ans et plus)

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

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

Tableau 1 : Dose de XELJANZ pour les patients atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile âgés de deux ans et plus.

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

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

Le traitement par Xeljanz de patients PR, RP, SA, RCH et AJI doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de ces affections.

L'utilisation de XELJANZ est déconseillée en association avec les traitements de fond biologiques et les immunosuppresseurs puissants en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection.

Interactions

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

- La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour ou l'équivalent en fonction du poids une fois par jour chez les patients recevant 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour.
- La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour.
- La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant 11 mg à libération prolongée une fois par jour.

Interruption du traitement dans la SA

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

Remarques concernant l'administration

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou infections opportunistes ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Grossesse ;
- Allaitement.

Administration à des populations particulières

Personnes âgées

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.
- Compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes et de mortalité toutes causes confondues associé à XELJANZ chez les patients âgés de 65 ans et plus, XELJANZ ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Patients présentant une insuffisance rénale

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50 – 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine : 30 – 49 ml/min).
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) :
 - La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg ou l'équivalent en fonction du poids deux fois par jour.
 - La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 10 mg deux fois par jour chez les patients atteints de RCH.
 - Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) :
 - La dose de XELJANZ doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg deux fois par jour ou un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour.
 - La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 10 mg deux fois par jour chez les patients atteints de RCH.
- XELJANZ ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).

Patients pédiatriques

- La sécurité et l'efficacité de XELJANZ chez les enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
- La sécurité et l'efficacité de XELJANZ chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'autres indications (par exemple, rectocolite hémorragique) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
- Seulement chez la population pédiatrique : Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 18 semaines suivant le début du traitement par XELJANZ. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez un patient ne présentant aucune amélioration clinique dans ce délai.

Grossesse et allaitement

- L'utilisation de XELJANZ pendant la grossesse est contre-indiquée.
- L'utilisation de XELJANZ pendant l'allaitement est contre-indiquée.

Femmes en âge de procréer

- Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par XELJANZ et pendant au moins 4 semaines après l'administration de la dernière dose (l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés est un facteur de risque d'évènements thromboemboliques veineux).

Informations à connaître avant d'administrer XELJANZ

- Discutez des risques avec les patients en utilisant la **Carte d'Alerte Patient** et la **liste de contrôle pour l'initiation d'un traitement par XELJANZ** (voir la liste de contrôle ci-jointe pour plus d'informations).

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

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

- Utilisation avec prudence chez les patients à risque de MTEV ;
- XELJANZ 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien n'est pas recommandé chez les patients atteints de RCH présentant des facteurs de risque connus de MTEV, de MACE et de tumeur maligne, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 4.2)
- Les risques et bénéfices du traitement par XELJANZ doivent être minutieusement évalués chez les patients présentant un risque plus élevé de contracter des infections graves, notamment les patients :
 - atteints d'infections récurrentes ;
 - ayant été exposés à la TB ;
 - présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste ;
 - ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB ou les infections fongiques sont endémiques ;
 - atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections, telle que le diabète ;
- Réalisez un test de dépistage d'une TB latente ou active chez le patient. Les patients présentant une TB latente, avec un dépistage positif, doivent être traités avec un traitement antituberculeux standard avant l'administration de XELJANZ.
- Tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJIp et de RP juvénile doivent avoir leurs vaccinations à jour, conformément au calendrier vaccinal en vigueur. Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (p.ex. zona), ont été observés au cours des études cliniques avec XELJANZ. Le risque de zona semble être majoré chez les patients japonais et coréens traités par XELJANZ.
- Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques.
- Demander l'âge du patient, compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes et de mortalité toutes causes confondues associé à XELJANZ chez les patients âgés de 65 ans et plus.
N'utiliser XELJANZ qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.
- Evaluer les facteurs de risque cardiovasculaire du patient : patient fumeur ou ancien fumeur de longue durée et patient ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire
N'utiliser XELJANZ qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.
- Evaluer les facteurs de risque de tumeur maligne du patient : patient fumeur ou ancien fumeur de longue durée et autres facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).
N'utiliser XELJANZ qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.
- Vérifiez les paramètres biologiques des patients incluant les lymphocytes, les neutrophiles, l'hémoglobine, les lipides et les enzymes hépatiques. Il est recommandé de ne pas initier le traitement par XELJANZ chez les patients présentant :
 - une faible numération absolue des lymphocytes (< 750 cellules/mm³)
 - une faible numération absolue des neutrophiles (< 1000 cellules/mm³ pour les patients adultes et < 1200 cellules/mm³ pour les patients pédiatriques)
 - un faible taux d'hémoglobine (< 9 g/dl pour les patients adultes et < 10 g/dl pour les patients pédiatriques).

La Carte d'Alerte Patient doit être remise aux patients traités par XELJANZ.

Des exemplaires supplémentaires peuvent être téléchargés sur le site www.PfizerPGR.fr

Il faut recommander aux patients de conserver cette carte sur eux pendant au moins 2 mois après l'administration de la dernière dose de XELJANZ.

Surveillance des paramètres biologiques :

Paramètres biologiques	Surveillance régulière	Valeur biologique	Recommandations
Lymphocytes (NAL)	Au début du traitement, puis tous les 3 mois	NAL supérieure ou égale à 750 cellules/mm ³	Le traitement doit être maintenu
		NAL entre 500 et 750 cellules/mm ³ (valeur confirmée par un nouveau test)	Interrompre ou réduire le traitement. Pour les patients atteints de RCH recevant XELJANZ 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à XELJANZ 5 mg deux fois par jour. Pour les patients recevant XELJANZ 5 mg deux fois par jour, ou XELJANZ 11 mg comprimé à libération prolongée 1 fois par jour le traitement doit être interrompu. Lorsque la NAL est supérieure ou égale à 750 cellules/mm ³ , reprendre le traitement cliniquement approprié.
		NAL inférieure à 500 cellules/mm ³ (valeur confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent)	Le traitement doit être arrêté.
Neutrophiles (NAN)	Au début du traitement, après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois	NAN supérieure à 1000 cellules/mm ³	Le traitement doit être maintenu.
		NAN entre 500 et 1000 cellules/mm ³ (confirmé par un nouveau test)	Pour les réductions persistantes dans cette fourchette, le traitement doit être réduit ou interrompu. Pour les patients atteints de RCH et recevant XELJANZ 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à XELJANZ 5 mg deux fois par jour. Pour les patients recevant XELJANZ 5 mg deux fois par jour, ou XELJANZ 11 mg comprimé à libération prolongée 1 fois par jour le traitement doit être interrompu. Lorsque la NAN est supérieure à 1000 cellules/mm ³ , reprendre le traitement cliniquement approprié.
		NAN inférieure à 500 cellules/mm ³ (valeur confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent)	Le traitement doit être arrêté.

Paramètres biologiques	Surveillance régulière	Valeur biologique	Recommandations
Hémoglobine	Au début du traitement, après 4 à 8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois	Diminution inférieure ou égale à 2 g/dl et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dl	Le traitement doit être maintenu.
		Diminution supérieure à 2 g/dl ou taux inférieur à 8,0 g/dl (valeur confirmée par un nouveau test)	Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées.
Lipides	8 semaines après l'initiation du traitement	NA	Suivre les recommandations cliniques relatives à la prise en charge de l'hyperlipidémie.
Enzymes hépatiques	Surveillance régulière de routine	NA	Après l'initiation du traitement, une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques sont recommandées afin d'identifier les cas potentiels d'atteinte hépatique induite par le médicament.

NAL = numération absolue des lymphocytes ; **NAN** = numération absolue des neutrophiles ;
NA = non applicable.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Association avec d'autres traitements

- XELJANZ n'a pas été étudié et son utilisation est déconseillée chez les patients en association avec les traitements de fond biologiques tels que les antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF), les antagonistes du récepteur de l'interleukine (IL)-1R, les antagonistes de l'IL-6R, les anticorps monoclonaux anti-CD20, les antagonistes de l'IL-17, les antagonistes de l'IL-12/ IL-23, les anti-intégrines, les modulateurs sélectifs de la costimulation et les immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine, le 6-mercaptopurine, la ciclosporine et le tacrolimus, en raison de la possibilité d'une augmentation de l'immunosuppression et du risque accru d'infection.
- L'incidence des effets indésirables était plus élevée pour l'association de XELJANZ et MTX par rapport à XELJANZ en monothérapie dans les études cliniques de la PR.
- XELJANZ étant métabolisé par le CYP3A4, une interaction avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 est possible. L'exposition au XELJANZ est diminuée lorsqu'il est co-administré avec des inducteurs puissants du CYP (par ex., rifampicine).

Utilisation chez les patients âgés de plus de 65 ans

- Compte tenu du risque accru d'infections graves, d'infarctus du myocarde, de tumeurs malignes et de mortalité toutes causes confondues associé à XELJANZ chez les patients âgés de 65 ans et plus, XELJANZ ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

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

XELJANZ doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus de MTEV, quelles que soient l'indication et la posologie.

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

Chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV autres que des facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne, XELJANZ doit être utilisé avec prudence.

Les facteurs de risque de MTEV autres que les facteurs de risque de MACE ou de tumeur maligne comprennent les antécédents d'événements thromboemboliques, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, l'immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif, le trouble héréditaire de la coagulation.

D'autres facteurs de risque de MTEV tels que l'âge, l'obésité ($\text{IMC} \geq 30$), le diabète, l'hypertension et le tabagisme doivent également être pris en compte. Les patients doivent être réévalués régulièrement au cours du traitement par XELJANZ afin de déceler des changements du niveau du risque de MTEV.

Pour plus d'informations sur les facteurs de risque de MTEV, veuillez consulter les directives de la Société Européenne de Cardiologie pour le diagnostic et la gestion de l'embolie pulmonaire aiguë : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

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

Les patients doivent être informés des symptômes potentiels de MTEV et doivent consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes.

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

Infections graves

- Des infections graves, parfois fatales, dues à des agents pathogènes bactériens, mycobactériens, fongiques invasifs, viraux ou autres, ont été rapportées chez des patients recevant XELJANZ.
- Les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement par XELJANZ étaient les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, infections des voies urinaires, diverticulite et appendicite. Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités par XELJANZ : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosse, candidose œsophagienne, zona multimétamérique, cytomégalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée et ces patients prenaient souvent

un traitement concomitant par immunosuppresseurs, tels que le MTX ou des corticoïdes, qui en plus de la PR ou du RP, peuvent accroître le risque d'infections. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioïdomycose). Le risque d'infections opportunistes est plus élevé dans les régions géographiques asiatiques.

- Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement par XELJANZ. Le traitement par XELJANZ doit être interrompu si un patient développe une infection grave, une infection opportuniste ou une septicémie. Un patient qui développe une nouvelle infection pendant le traitement par XELJANZ doit faire l'objet de tests diagnostiques rapides et complets adaptés à un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être initié et le patient doit être étroitement surveillé.
- Des précautions doivent être prises lors du traitement par XELJANZ chez les patients suivants :
 - les patients âgés et les diabétiques, compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections en général ;
 - les patients présentant des antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques car ils peuvent être plus à risque d'infections ;
 - patients présentant une lymphopénie.
- Chez les patients âgés de 65 ans et plus, XELJANZ ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Tuberculose

- Les risques et bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier un traitement par XELJANZ chez les patients :
 - ayant été exposés à la TB ;
 - ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB ou les infections fongiques sont endémiques.
- Il est recommandé d'évaluer le risque d'infection auquel sont exposés les patients en les soumettant à un test de dépistage de la tuberculose latente ou active avant et pendant le traitement par XELJANZ, conformément aux recommandations en vigueur.

Réactivation virale

- Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés dans les études cliniques avec XELJANZ. Chez les patients traités par XELJANZ, l'incidence du zona semble être majorée chez :
 - les patients japonais ou coréens.
 - les patients présentant une NAL inférieure à 1000 cellules/mm³.
 - Les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) biologiques.
 - Les patients atteints de RCH traités par 10 mg deux fois par jour.

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (dont infarctus du myocarde)

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

- Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue d'infarctus du myocarde a été observée avec XELJANZ comparativement aux inhibiteurs du TNF.
- Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, XELJANZ ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.
- Il convient d'expliquer aux patients comment reconnaître les symptômes de l'infarctus du myocarde et de consulter rapidement un médecin en cas de tels symptômes.

Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives

- XELJANZ peut altérer les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.
- Au cours d'une étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une incidence accrue de tumeurs malignes, en particulier des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), des cancers du poumon et des lymphomes, a été observée avec XELJANZ, comparativement aux inhibiteurs du TNF.
- Des CCNM, des cancers du poumon et des lymphomes ont également été observés chez les patients traités avec Xeljanz au cours d'autres études cliniques et lors de la période post-commercialisation.
- D'autres tumeurs malignes ont été observées au cours des études cliniques et depuis la commercialisation, incluant sans s'y limiter le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas (liste non exhaustive).
- Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, et les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de développer une tumeur maligne (par exemple, ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité), XELJANZ ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.
- Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, en particulier ceux présentant un risque accru de cancer cutané.

Pneumopathie interstitielle

- Des cas de pneumopathie interstitielle (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés chez des patients traités par XELJANZ, au cours des essais cliniques sur la PR et lors de la période post-commercialisation, bien que le rôle de l'inhibition de la voie Janus kinase (JAK) dans ces cas soit inconnu. Il a été démontré que les patients asiatiques atteints de PR présentaient un risque accru de pneumopathie interstitielle. Des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients.

Perforations gastro-intestinales

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

Vaccination

- Avant d'initier le traitement par XELJANZ, il est recommandé que tous les patients, en particulier les patients atteints d'AJI polyarticulaire et de RP juvénile, aient leurs vaccinations à jour conformément au calendrier vaccinal en vigueur.
- Il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants en association avec XELJANZ. La décision d'utiliser des vaccins vivants avant l'administration par XELJANZ doit tenir compte de l'immunosuppression préexistante du patient.
- La vaccination prophylactique contre le zona doit être envisagée conformément aux recommandations vaccinales. Une attention particulière doit être accordée aux patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux traitements de fond par DMARDs biologiques. Si un vaccin vivant contre le zona est administré, il ne doit être administré qu'aux patients ayant des antécédents connus de varicelle ou à ceux qui sont séropositifs vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV). Si l'antécédent de varicelle est considéré comme douteux ou peu fiable, il est recommandé d'effectuer des analyses sanguines à la recherche d'anticorps contre le VZV.
- La vaccination avec des vaccins vivants doit avoir lieu au moins 2 semaines et de préférence 4 semaines avant l'initiation du traitement avec XELJANZ ou en accord avec les recommandations vaccinales en vigueur concernant les immunomodulateurs.

POUR PLUS D'INFORMATIONS CONCERNANT LA PRESCRIPTION DE XELJANZ, VEUILLEZ VOUS RÉFÉRER AU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT.

Traitement par un inhibiteur de Janus Kinases (JAK) : POINTS CLÉS

A l'initiation du traitement : Utiliser la liste de contrôle prévue pour cette initiation)

Prendre en compte :

- Age patient.e ≥ 65 ans
- Femme en âge de procréer (désir de grossesse et allaitement)
- Risque infectieux : tuberculose, infections graves, réactivation virale
- Risque cardiovasculaire
- Risque thromboembolique veineux
- Risque tumoral, notamment lymphomes, cancers pulmonaires, cutanés...

Contrôler :

- Vaccinations
- Fonctions hépatique et rénale
- Paramètres hématologiques et lipidiques
- Autres traitements : immunosuppresseurs, interactions médicamenteuses.

Informez le patient sur ces risques et lui donner la carte patient.

En suivi du traitement : Utiliser la liste de contrôle prévue pour ce suivi

- Surveiller les symptômes cliniques relatifs aux risques infectieux, cardiovasculaire, thromboembolique veineux, tumoral
- Surveiller les paramètres biologiques hépatiques, rénaux, hématologiques et lipidiques

Pour plus de détails, veuillez vous référer aux informations de cette brochure, du RCP, des checklists (listes de contrôle pour l'initiation et la poursuite du traitement) et des recommandations cliniques en vigueur.

Conseils à donner aux patients

Il est important de discuter des risques associés à l'utilisation de XELJANZ avec vos patients et, le cas échéant, avec leurs aidants.

Une carte d'Alerte Patient a été développée pour aider les patients à comprendre les risques associés au XELJANZ et leur rappeler de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition d'un des signes ou symptômes listés.

Les médecins doivent :

- remettre la carte d'Alerte Patient à tous les patients auxquels ils prescrivent XELJANZ ;
- rappeler aux patients d'utiliser la carte d'Alerte Patient ;
- discuter des risques avec chaque patient et vérifier que le patient a compris les risques éventuels associés au traitement ;
- inciter les patients à garder la carte d'Alerte Patient sur eux, surtout quand ils ont rendez-vous avec un médecin et/ou se rendent aux urgences.

Vous devez rappeler aux patients qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin en cas d'apparition d'un des signes/symptômes ou situations suivants :

- Essoufflement soudain ou difficulté respiratoire, douleur thoracique ou dans le haut du dos, gonflement de la jambe ou du bras, douleur ou sensibilité au niveau des jambes, rougeur ou décoloration de la jambe ou du bras, car ces symptômes peuvent être le signe d'un caillot dans les poumons ou les veines.
- Symptômes de réactions allergiques, comme une oppression thoracique, une respiration sifflante, des étourdissements ou sensations vertigineuses sévères, un gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge, des démangeaisons ou une éruption cutanée lors de la prise de XELJANZ ou juste après celle-ci.
- Symptômes d'infection, comme de la fièvre, une toux persistante, une perte de poids ou une fatigue excessive.
- Symptômes de zona, comme une éruption cutanée ou des cloques douloureuses.
- Contact direct avec une personne souffrant de tuberculose.
- Des fortes douleurs thoraciques ou une sensation d'oppression (qui peut s'étendre aux bras, à la mâchoire, au cou et au dos), un essoufflement, des sueurs froides, des sensations vertigineuses ou des étourdissements soudains car ils peuvent être signes d'une crise cardiaque.
- Nouvelles anomalies cutanées ou modification des grains de beauté ou taches existantes.
- Symptômes de pneumopathie interstitielle, comme l'essoufflement.
- Signes et symptômes abdominaux, tels que des douleurs de l'estomac, des douleurs abdominales, présence de sang dans les selles ou tout autre changement du transit intestinal accompagné de fièvre.
- Ictère cutané, nausées ou vomissements.
- Il est prévu d'administrer un vaccin. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés aux patients pendant le traitement par XELJANZ.
- Grossesse ou planification de grossesse.

Pour commander plus d'exemplaires de la carte d'Alerte Patient, veuillez appeler le 01 58 07 34 40 ou vous pouvez la télécharger en vous rendant sur le site Internet <http://www.pfizerpgr.fr/>

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Les effets indésirables peuvent également être déclarés auprès de Pfizer : FRA.AEReporting@pfizer.com
Téléphone : 01 58 07 33 89 / Fax : 01 72 26 57 70

Plan de gestion des risques (PGR)

Le système de gestion des risques, décrit dans le PGR, est un ensemble d'activités et d'opérations liées à la pharmacovigilance et requises par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour garantir que le rapport bénéfice/risque du médicament est favorable.

Le PGR de XELJANZ est mis en place pour identifier, qualifier, prévenir ou réduire les risques associés à l'utilisation de XELJANZ ainsi que pour évaluer l'efficacité des activités ou interventions effectuées.

Site Internet pour le prescripteur

Tout le matériel éducationnel, dont la Carte d'Alerte Patient et les listes de contrôle pour l'initiation/la poursuite du traitement sont disponibles sur <http://www.pfizerpgr.fr/>.
Pour accéder aux espaces réservés aux professionnels de santé exerçant en France, vous devez au préalable créer un compte Pfizer en vous rendant sur ce site.

Si vous avez des questions, veuillez joindre le service d'information médicale de Pfizer au 01 58 07 34 40.

Pour accéder aux mentions légales du médicament suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou flashez ce code

