XELJANZ 5 mg comprimés pelliculés, voie orale, boite de 60

tofacitinib

Date: 05/2025, V0.18

Marché de référence : États Unis

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XELJANZ 5 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le XELJANZ se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds de couleur blanche de 5 mg, à libération immédiate.

Chaque comprimé de XELJANZ contient 5 mg de tofacitinib (équivalent à 8,08 mg de citrate de tofacitinib).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés ronds, à libération immédiate, portant l'inscription « Pfizer » gravée sur une face et l'inscription « JKI 5 » gravée sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

- XELJANZ est indiqué dans le traitement des patients adultes souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) modérément à sévèrement active qui avaient une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs inhibiteurs du TNF.

- Limites d'utilisation : L'utilisation de XELJANZ en association avec des médicaments antirhumatismaux modifiant l'évolution de la maladie (ARMM) biologiques ou de puissants immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et la ciclosporine est déconseillée.

Arthrite psoriasique

- XELJANZ (tofacitinib) est indiqué dans le traitement de l'adulte souffrant d'arthrite psoriasique active, ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance au méthotrexate ou à d'autres médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

- Limites d'utilisation : l'utilisation de XELJANZ en association avec des ARMM biologiques ou de puissants immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et la ciclosporine est déconseillée.

Rectocolite hémorragique

- XELJANZ est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère.

- Limites d'utilisation : l'utilisation de XELJANZ en association avec des traitements biologiques de la RCH ou de puissants immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et la ciclosporine est déconseillée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Instructions d'administration importantes

- Ne pas instaurer de traitement par XELJANZ chez les patients présentant un taux absolu de lymphocytes inférieur à 500 cellules/mm^3, une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm^3 ou une hémoglobine inférieure à 9 g/dl.
- Une interruption du traitement est recommandée pour la prise en charge de la lymphopénie, de la neutropénie et de l'anémie [voir Mises en garde et précautions d'emploi et Effets indésirables].
- Le traitement par XELJANZ doit être arrêté si un patient développe une infection sévère jusqu'à ce que cette dernière soit contrôlée [voir Mises en garde et précautions d'emploi].
- Prendre XELJANZ avec ou sans nourriture [voir Pharmacologie clinique].

Posologie recommandée en cas de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrite psoriasique

Le tableau 1 indique la posologie quotidienne recommandée de XELJANZ chez l'adulte ainsi que les ajustements de la posologie pour les patients recevant des inhibiteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (notamment les patients souffrant d'une insuffisance sévère, en hémodialyse) ou une insuffisance hépatique modérée, une lymphopénie, une neutropénie ou une anémie.

Tableau 1 : Posologie de XELJANZ recommandée chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde et une arthrite psoriasique[1]

	XELJANZ comprimé
Patients adultes	5 mg deux fois par jour
Patients recevant : • de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., kétoconazole), ou • un ou plusieurs inhibiteurs du CYP3A4 modérés associés à un ou plusieurs puissants inhibiteurs du CYP2C19 (par ex., fluconazole) *[voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions].*	5 mg une fois par jour

	XELJANZ comprimé
Patient présentant : • une atteinte rénale modérée ou sévère *[voir Utilisation chez des populations spécifiques] ;* • une atteinte hépatique modérée *[voir Utilisation chez des populations spécifiques]*.*	5 mg une fois par jour
	Pour les patients en hémodialyse, la dose doit être administrée après la séance de dialyse, les jours de dialyse. Si les patients ont pris une dose avant la dialyse, il est recommandé de ne pas leur administrer de doses supplémentaires après la dialyse.
Patients dont la numération des lymphocytes est inférieure à 500 cellules/mm^3, confirmée par un nouveau test	Arrêter le traitement.
Patients dont la NAN se situe entre 500 et 1 000 cellules/mm^3	Interrompre le traitement. Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre à 5 mg deux fois par jour.
Patients dont la NAN est inférieure à 500 cellules/mm^3	Arrêter le traitement.
Patients dont l'hémoglobine est inférieure à 8 g/dl ou présente une diminution supérieure à 2 g/dl	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les valeurs d'hémoglobine soient revenues à la normale.

[1] XELJANZ peut être utilisé en association avec des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) non biologiques en cas d'arthrite psoriasique. L'efficacité de XELJANZ en monothérapie n'a pas été étudiée dans l'arthrite psoriasique.

[*] L'utilisation de XELJANZ est déconseillée en présence d'une atteinte hépatique sévère.

Posologie recommandée en cas de rectocolite hémorragique

Le tableau 2 indique la posologie quotidienne recommandée de XELJANZ chez l'adulte ainsi que les ajustements de la posologie pour les patients recevant des inhibiteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4, présentant une atteinte rénale modérée ou sévère (notamment les patients souffrant d'une insuffisance

sévère en hémodialyse) ou une atteinte hépatique modérée, une lymphopénie, une neutropénie ou une anémie.

Tableau 2 : Posologie de XELJANZ recommandée pour les patients présentant une RCH

Rectocolite hémorragique	**XELJANZ comprimé**
Patients adultes	Induction 10 mg deux fois par jour pendant au moins 8 semaines *[voir Études cliniques]* ; évaluer les patients et passer au traitement d'entretien en fonction de la réponse thérapeutique. Si besoin, poursuivre à la dose de 10 mg deux fois par jour pendant 16 semaines maximum. Arrêter à 10 mg deux fois par jour après 16 semaines si vous n'obtenez pas de réponse thérapeutique adéquate. **Entretien** : 5 mg deux fois par jour. Chez les patients présentant une perte de réponse pendant le traitement d'entretien, une posologie de 10 mg deux fois par jour peut être envisagée et limitée à la durée la plus courte, en tenant soigneusement compte des bénéfices et des risques pour chaque patient. Utiliser la dose efficace la plus basse nécessaire pour conserver une réponse.
Patients recevant : • de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., kétoconazole), ou • un ou plusieurs inhibiteurs modérés du CYP3A4 associé à un ou plusieurs puissants inhibiteurs du CYP2C19 (par ex., fluconazole) *[voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions]*.	En cas d'administration de 10 mg deux fois par jour, réduire à 5 mg deux fois par jour. En cas d'administration de 5 mg deux fois par jour, réduire à 5 mg une fois par jour.
Patient présentant : • une atteinte rénale modérée ou sévère *[voir Utilisation chez des populations spécifiques] ;* • une atteinte hépatique modérée *[voir Utilisation chez des populations spécifiques]**.	En cas d'administration de 10 mg deux fois par jour, réduire à 5 mg deux fois par jour. En cas d'administration de 5 mg deux fois par jour, réduire à 5 mg une fois par jour.
	Pour les patients en hémodialyse, la dose doit être administrée après la séance de dialyse les jours de dialyse. Si les patients ont pris une dose avant la dialyse, il est recommandé de ne pas leur administrer de doses supplémentaires après la dialyse.

Rectocolite hémorragique	XELJANZ comprimé
Patients dont la numération des lymphocytes est inférieure à 500 cellules/mm^3, confirmée par un nouveau test	Arrêter le traitement.
Patients dont la NAN se situe entre 500 et 1 000 cellules/mm^3	En cas d'administration de 10 mg deux fois par jour, réduire à 5 mg deux fois par jour. Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, augmentez à 10 mg deux fois par jour en fonction de la réponse clinique. En cas d'administration de 5 mg deux fois par jour, interrompre le traitement. Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le XELJANZ à 5 mg deux fois par jour.
Patients dont la NAN est inférieure à 500 cellules/mm^3	Arrêter le traitement.
Patients dont l'hémoglobine est inférieure à 8 g/dl ou présente une diminution supérieure à 2 g/dl	Interrompre le traitement jusqu'à ce que les valeurs d'hémoglobine soient revenues à la normale.

* L'utilisation est déconseillée en présence d'une atteinte hépatique sévère.

4.3 Contre-indications

Aucune

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Infections graves
Des infections graves et parfois fatales dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons invasifs, des virus ou d'autres germes opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par XELJANZ. Les infections graves les plus couramment signalées avec le XELJANZ comprenaient : pneumonie, cellulite, herpès zoster, infection urinaire, diverticulite et appendicite. Parmi les infections opportunistes, des cas de tuberculose et autres infections mycobactériennes, cryptococos, histoplasmose, candidose œsophagienne, pneumocystose, zona multimeltamérique, infections à cytomégalovirus, infection au virus BK, et listériose ont été rapportés avec XELJANZ. Certains patients présentaient une maladie disséminée plutôt que généralisée, et prenaient souvent en concomitance des immunomodulateurs comme du méthotrexate ou des corticostéroïdes.

Dans la population atteinte de RCH, le traitement par XELJANZ à 10 mg deux fois par jour a été associé à un risque plus élevé d'infections graves que le traitement à 5 mg deux fois par jour. En outre, des infections opportunistes dues au zona (y compris la méningo-encéphalite, les infections ophtalmologiques et les infections cutanées disséminées) ont été observées chez les patients traités par XELJANZ à 10 mg deux fois par jour.

D'autres infections graves n'ayant pas été rapportées dans les études cliniques peuvent également survenir (par ex., coccidioïdomycose).

Éviter d'utiliser XELJANZ en présence d'une infection active, notamment des infections localisées. Les risques et bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'instaurer un traitement par XELJANZ dans les cas suivants :

- infection chronique ou récurrente
- patients ayant été exposés à la tuberculose
- patients ayant eu un antécédent d'infection grave ou opportuniste
- patients ayant résidé ou voyagé dans les zones de tuberculose endémique ou de mycoses endémiques, ou
- souffrant d'affections sous-jacentes pouvant les prédisposer à une infection.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse pour déceler d'éventuels signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement par XELJANZ. Le traitement par XELJANZ doit être suspendu si un patient développe une infection grave, une infection opportuniste ou un sepsis. Un patient immunodéprimé qui développe une nouvelle infection pendant le traitement par XELJANZ doit faire l'objet de tests diagnostiques rapides et complets ; un traitement antimicrobien adapté doit être instauré et le patient doit être étroitement surveillé.

Des précautions sont également recommandées chez les patients présentant des antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques, ou chez ceux développant une pneumopathie interstitielle, car ils peuvent être plus à risque d'infections.

Le risque d'infection peut être majoré avec des degrés croissants de lymphopénie et la numération des lymphocytes doit être prise en compte lors de l'évaluation du risque individuel d'infection chez le patient. Les critères relatifs à l'arrêt du traitement et à la surveillance du patient en cas de lymphopénie sont recommandés *[voir Posologie et mode d'administration]*.

Tuberculose
Les patients doivent faire l'objet d'un test pour dépister une éventuelle infection latente ou active avant l'administration de XELJANZ, conformément aux recommandations en vigueur.

Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'administration de XELJANZ chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active et pour lesquels un régime thérapeutique approprié ne peut être confirmé, et chez les patients présentant un dépistage négatif de la tuberculose latente mais des facteurs de risque de tuberculose. Il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de la tuberculose afin de décider si l'instauration d'un traitement anti-tuberculinique est appropriée pour un patient donné.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse en vue de déceler l'éventuel développement de signes et symptômes de tuberculose, y compris les patients dont le test de dépistage de la tuberculose latente était négatif avant l'initiation du traitement.

Les patients présentant une tuberculose latente doivent être traités avec un traitement antimycobactérien standard avant l'administration du XELJANZ.

Réactivation virale
Des cas de réactivation virale, notamment de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona), ont été observés dans les études cliniques sur le XELJANZ. Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été signalés chez des patients traités par XELJANZ après la commercialisation. L'impact du XELJANZ sur la réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas connu. Les patients ayant un test de dépistage de l'hépatite B positif étaient exclus des essais cliniques. Un test de dépistage d'une hépatite virale doit être pratiqué conformément aux recommandations cliniques avant l'instauration du traitement par XELJANZ.

Le risque d'herpès zoster est majoré chez les patients traités par XELJANZ et apparaît plus élevé chez les patients traités par XELJANZ au Japon et en Corée.

Mortalité
Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour ou XELJANZ 10 mg deux fois par jour présentaient un taux observé de mortalité toutes causes confondues, y compris la mort cardiovasculaire subite, plus élevé que ceux traités par des inhibiteurs du TNF une vaste étude de sécurité post-commercialisation randomisée (étude de sécurité sur la PR 1). Le taux d'incidence de la mortalité toutes causes confondues pour 100 patients-années était de 0,88 pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour, de 1,23 pour XELJANZ 10 mg deux fois par jour et de 0,69 pour les inhibiteurs du TNF [voir Études cliniques]. Évaluer les bénéfices et les risques pour chaque patient avant d'instaurer ou de poursuivre le traitement par XELJANZ.

Une posologie de 10 mg de XELJANZ deux fois par jour n'est pas recommandée pour le traitement de la PR ou PsA [voir Posologie et mode d'administration].

Pour le traitement de la RCH, utiliser XELJANZ à la dose efficace la plus faible et pour la plus courte durée nécessaire pour obtenir/entretenir la réponse thérapeutique [voir Posologie et mode d'administration].

Tumeurs malignes et trouble lymphoprolifératif
Des tumeurs malignes, notamment des lymphomes et des cancers solides, ont été observées dans les études cliniques sur XELJANZ *[voir Effets indésirables]*.

Dans l'étude de sécurité sur la PR 1, un taux plus élevé de tumeurs malignes (hors cancer de la peau non mélanomateux [CPNM]) a été observé chez les patients traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour ou XELJANZ 10 mg deux fois par jour, par rapport aux inhibiteurs du TNF. Le taux d'incidence des tumeurs malignes (hors CPNM) pour 100 patients-années était de 1,13 pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour, de 1,13 pour XELJANZ 10 mg deux fois par jour et de 0,77 pour les inhibiteurs du TNF. Les patients fumeurs ou anciens fumeurs présentent un risque accru supplémentaire [voir Études cliniques].

Les lymphomes et les cancers du poumon, qui constituent un sous-ensemble de toutes les tumeurs malignes dans l'étude de sécurité sur la PR 1, ont été observés à un taux plus élevé chez les patients traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour et XELJANZ 10 mg deux fois par jour par rapport à ceux traités par des inhibiteurs du TNF. Le taux d'incidence des lymphomes pour 100 patients-années était de 0,07 pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour, de 0,11 pour XELJANZ 10 mg deux fois par jour et de 0,02 pour les inhibiteurs du TNF. Le taux d'incidence des cancers du poumon pour 100 patients-années chez les fumeurs et anciens fumeurs était de 0,48 pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour, de 0,59 pour XELJANZ 10 mg deux fois par jour et de 0,27 pour les inhibiteurs du TNF [voir Études cliniques].

Évaluer les bénéfices et les risques pour chaque patient avant d'instaurer ou de poursuivre le traitement par XELJANZ, en particulier chez les patients présentant une tumeur maligne connue (autre qu'un CPNM traité), les patients qui développent une tumeur maligne pendant le traitement et les patients fumeurs ou anciens fumeurs. Une posologie de 10 mg de XELJANZ deux fois par jour n'est pas recommandée pour le traitement de la PR ou PsA [voir Posologie et mode d'administration].

Dans les essais de recherche de dose contrôlés de phase 2B, menés auprès de patients transplantés rénaux de novo ayant tous reçu un traitement d'induction par basiliximab, corticostéroïdes à doses élevées et produits à base d'acide mycophénolique, un trouble lymphoprolifératif post-greffe associé au virus

Epstein Barr a été observé chez 5 des 218 patients traités par XELJANZ (2,3 %), par rapport à 0 des 111 patients traités par cyclosporine.

D'autres tumeurs malignes ont été observées au cours des études cliniques et lors de la période post-commercialisation, notamment cancer du poumon, cancer du sein, mélanome, cancer de la prostate et cancer du pancréas.

Cancer de la peau non mélanomateux
Des cas de cancer de la peau non mélanomateux (CPNM) ont été rapportés chez des patients traités par XELJANZ. Un examen régulier de la peau est recommandé chez les patients présentant un risque accru de cancer de la peau. Dans la population RCH, le traitement par XELJANZ 10 mg a été associé à un risque plus important de CCNM.

Événements indésirables cardiovasculaires majeurs
Dans l'étude de sécurité sur la PR 1, les patients atteints de PR âgés de 50 ans ou plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour ou XELJANZ 10 mg deux fois par jour ont présenté un taux plus élevé d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) définis comme étant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde (IM) non fatal et l'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal, par rapport aux patients traités par des inhibiteurs du TNF. Le taux d'incidence des EICM pour 100 patients-années était de 0,91 pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour, de 1,11 pour XELJANZ 10 mg deux fois par jour et de 0,79 pour les inhibiteurs du TNF. Le taux d'incidence des infarctus du myocarde fatals ou non fatals pour 100 patients-années était de 0,36 pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour, de 0,39 pour XELJANZ 10 mg deux fois par jour et de 0,20 pour les inhibiteurs du TNF [voir Études cliniques]. Les patients fumeurs ou anciens fumeurs présentent un risque accru supplémentaire.

Évaluer les bénéfices et les risques pour chaque patient avant d'instaurer ou de poursuivre le traitement par XELJANZ, en particulier chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs et les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients doivent être informés des symptômes des événements cardiovasculaires graves et des mesures à prendre s'ils surviennent. Interrompre le traitement par XELJANZ chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Une posologie de 10 mg de XELJANZ deux fois par jour n'est pas recommandée pour le traitement de la PR ou PsA [voir Posologie et mode d'administration].

Thromboses
Des thromboses, notamment des embolies pulmonaires (EP), des thromboses veineuses profondes (TVP) et des thromboses artérielles, sont survenues chez des patients traités par XELJANZ et d'autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK) utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires. Bon nombre de ces événements se sont avérés graves et certains ont entraîné le décès [voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi].

Chez les patients de 50 ans et plus souffrant de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire traités par XELJANZ 5 mg ou 10 mg deux fois par jour, comparativement à des inhibiteurs du TNF dans l'étude de sécurité sur la PR 1, une augmentation de l'incidence de ces événements a été observée. Le taux d'incidence de TVP pour 100 patients-années était de 0,22 pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour, de 0,28 pour XELJANZ 10 mg deux fois par jour et de 0,16 pour les inhibiteurs du TNF. Le taux d'incidence d'EP pour 100 patients-années était de 0,18 pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour, de 0,49 pour XELJANZ 10 mg deux fois par jour et de 0,05 pour les inhibiteurs du TNF [voir Études cliniques].

Une posologie de 10 mg de XELJANZ deux fois par jour n'est pas recommandée pour le traitement de la PR ou PsA [voir Posologie et mode d'administration].

Dans une étude d'extension à long terme chez des patients souffrant de RCH, cinq cas d'embolie pulmonaire ont été rapportés chez des patients prenant XELJANZ 10 mg deux fois par jour, dont un décès chez un patient présentant un cancer de stade avancé.

Évaluer rapidement les patients présentant des symptômes de thrombose et interrompre le traitement par XELJANZ chez les patients présentant des symptômes de thrombose.

Éviter d'utiliser XELJANZ chez les patients présentant un risque accru de thrombose. Pour le traitement de la RCH, utiliser XELJANZ à la dose efficace la plus faible et pendant la durée nécessaire la plus courte pour obtenir/maintenir la réponse thérapeutique [voir Posologie et mode d'administration].

Perforations gastro-intestinales
Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés dans les études cliniques sur le XELJANZ, bien que le rôle de l'inhibition des JAK dans ces événements soit inconnu. Dans le cadre de ces études, de nombreux patients présentant une polyarthrite rhumatoïde recevaient un traitement de fond par médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

Aucune différence visible n'a été détectée dans la fréquence de perforation intestinale entre le groupe placebo et le groupe XELJANZ dans les essais cliniques menés chez des patients présentant une RCH ; nombre de ces patients recevaient des corticostéroïdes comme traitement de fond.

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 ou sous AINS). Les patients présentant l'apparition de nouveaux symptômes abdominaux doivent être rapidement examinés afin de pouvoir identifier rapidement une éventuelle perforation gastro-intestinale *[voir Effets indésirables]*.

Hypersensibilité
Des réactions telles qu'un œdème de Quincke et de l'urticaire, pouvant refléter une hypersensibilité au médicament, ont été observées chez des patients traités par XELJANZ. Certains événements étaient graves. En cas d'hypersensibilité grave, arrêter immédiatement le tofacitinib tout en évaluant la ou les causes potentielles de la réaction [voir Effets indésirables].

Anomalies biologiques
Anomalies lymphocytaires
Le traitement par XELJANZ a été associé à une lymphocytose initiale au bout d'un mois d'exposition, suivie d'une réduction progressive des taux absolus de lymphocytes moyens à moins de 10 % environ des valeurs initiales au cours des 12 mois de traitement. Des numérations lymphocytaires inférieures à 500 cellules/mm^3 ont été associées à une incidence accrue d'infections graves traitées.

Éviter d'instaurer un traitement par XELJANZ chez des patients ayant une numération lymphocytaire faible (c.-à-d. inférieure à 500 cellules/mm^3). Le traitement par XELJANZ n'est pas recommandé chez les patients ayant une numération lymphocytaire inférieure à 500 cellules/mm^3.

Surveiller la numération lymphocytaire avant le traitement et tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications recommandées en fonction de la numération lymphocytaire, [*voir Posologie et mode d'administration]*.

Neutropénie
Le traitement par XELJANZ a été associé à une incidence accrue de neutropénie (moins de 2000 cellules/mm^3) comparé au placebo.

Éviter d'instaurer un traitement par XELJANZ chez des patients ayant une numération des neutrophiles faible (c.-à-d. NAN inférieure à 1000 cellules/mm^3). Pour les patients qui développent une NAN persistante entre 500 à 1000 cellules/mm^3, interrompre le traitement par XELJANZ jusqu'à ce que la NAN soit supérieure ou égale à 1000 cellules/mm^3. Le traitement par XELJANZ n'est pas recommandé chez les patients ayant une NAN inférieure à 500 cellules/mm^3.

Surveiller les taux de neutrophiles au début du traitement et après 4-8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications recommandées en fonction de la NAN [*voir Posologie et mode d'administration]*.

Anémie
Éviter d'instaurer le traitement par XELJANZ chez les patients dont l'hémoglobine est basse (c.-à-d. moins de 9 g/dl). Le traitement par XELJANZ doit être suspendu chez les patients qui développent des taux d'hémoglobine inférieurs à 8 g/dl, ou dont le taux d'hémoglobine chute à moins de 2 g/dl pendant le traitement.

Surveiller l'hémoglobine au début du traitement et après 4-8 semaines de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Pour obtenir des informations sur les modifications recommandées en fonction du taux d'hémoglobine, [*voir Posologie et mode d'administration]*.

Élévations des enzymes hépatiques
Le traitement par XELJANZ était associé à une incidence accrue d'élévation des enzymes hépatiques par rapport au placebo. La plupart de ces anomalies sont apparues dans des études impliquant un traitement de fond par ARMM (principalement du méthotrexate).

Une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques sont recommandées pour identifier les cas potentiels d'atteinte hépatique induite par le médicament. Si une atteinte hépatique induite par le médicament est suspectée, l'administration de XELJANZ doit être suspendue jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté.

Élévations des lipides
Le traitement par XELJANZ était associé à des élévations des paramètres lipidiques dose-dépendantes, incluant le cholestérol total, le cholestérol LDL et le cholestérol HDL. Les effets maximaux étaient généralement observés dans un délai de 6 semaines. Aucune modification pertinente sur le plan clinique n'a été relevée dans les rapports de cholestérol LDL/HDL. L'effet de ces élévations des paramètres lipidiques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.

Les paramètres lipidiques doivent être évalués environ 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement par XELJANZ.

Prendre en charge les patients selon les directives cliniques [par ex., National Cholesterol Educational Program (NCEP)] relatives à la prise en charge de l'hyperlipidémie.

Vaccinations
L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par XELJANZ. L'intervalle entre la vaccination avec des vaccins vivants et l'instauration d'un traitement par tofacitinib doit être conforme aux recommandations vaccinales en vigueur concernant les agents immunosuppresseurs.

Un patient a présenté une dissémination de la souche vaccinale du virus varicelle-zona, 16 jours après une vaccination avec un vaccin vivant atténué (Zostavax) et 2 jours après l'instauration du traitement par tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Le patient était naïf du virus de la varicelle, comme en témoignent l'absence d'antécédents de varicelle et l'absence d'anticorps anti-varicelle à l'inclusion. Le traitement par tofacitinib a été arrêté et le patient s'est rétabli suite à l'administration d'un médicament antiviral aux doses habituelles.

Vérifier l'immunisation conformément aux directives relatives à l'immunisation avant d'instaurer un traitement par XELJANZ.

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

Le tableau 3 dresse une liste des médicaments présentant des interactions importantes sur le plan clinique lorsqu'ils sont administrés en même temps que XELJANZ, et fournit les instructions pour prévenir ces interactions ou les prendre en charge.

Tableau 3 : Interactions pertinentes sur le plan clinique affectant XELJANZ lors de l'administration concomitante d'autres médicaments

Puissants inhibiteurs du CP3A4 (par ex., kétoconazole)	
Impact clinique	Exposition accrue au tofacitinib
Intervention	Un ajustement posologique de XELJANZ est recommandé *[voir Posologie et mode d'administration, Propriétés pharmacologique, Figure 3]*
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 co-administrés avec de puissants inhibiteurs du CYP2C19 (par ex. fluconazole)	
Impact clinique	Exposition accrue au tofacitinib
Intervention	Un ajustement posologique de XELJANZ est recommandé *[voir Posologie et mode d'administration , Propriétés pharmacologiques, Figure 3]*
Inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex., rifampicine)	
Impact clinique	Diminution de l'exposition au tofacitinib, peut entraîner une perte ou une diminution de la réponse clinique
Intervention	La co-administration avec XELJANZ est déconseillée *[voir Propriétés pharmacologique, Figure 3]*
Médicaments immunosuppresseurs (par ex., azathioprine, tacrolimus, cyclosporine)	
Impact clinique	Risque d'immunosuppression ajoutée ; la co-administration avec des ARMM biologiques ou de puissants immunosuppresseurs n'a pas été étudiée chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, une arthrite psoriasique ou une RCH.
Intervention	La co-administration avec XELJANZ est déconseillée *[voir Indications et utilisation , Propriétés pharmacologique, Figure 3]*

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

a-Grossesse

Synthèse des risques
Les données disponibles concernant l'utilisation de XELJANZ chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour établir un risque de malformations congénitales importantes, de fausses couches ou d'issues défavorables pour la mère ou le fœtus associé au médicament. Il existe des risques pour la mère et le fœtus associés à la polyarthrite rhumatoïde et à la RCH pendant la grossesse (voir Considérations cliniques). D'après des études sur la reproduction menée chez l'animal, des effets fétocides et tératogènes ont été observés lorsque des rates et des lapines gestantes avaient reçu du tofacitinib au cours de la période d'organogenèse, à des expositions respectivement de 73 fois et 6,3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 10 mg deux fois par jour. En outre, au cours d'une étude péri- et post-natale menée chez les rats, le tofacitinib a entraîné des réductions de la taille des nouveau-nés vivants, de la survie post-natale et du poids corporel des nouveau-nés à des expositions équivalant à environ 73 fois la dose recommandée chez l'humain de 5 mg deux fois par jour et à environ 36 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 10 mg deux fois par jour respectivement *(voir Données)*.

Les risques sous-jacents estimés pour les malformations congénitales importantes et les fausses couches sont inconnus pour les populations indiquées. Toutes les grossesses présentent un risque sous-jacent de malformation congénitale, de perte de l'enfant ou d'autres issues défavorables. Les risques sous-jacents de malformations congénitales importantes et de fausses couches dans l'ensemble de la population des États-Unis sont respectivement compris entre 2 et 4 % et 15 à 20 % des grossesses confirmées cliniquement.

Considérations cliniques

Risque pour la mère ou l'embryon/le fœtus associé à la maladie
Les données publiées suggèrent qu'une augmentation de l'activité de la maladie est associée au risque d'issues défavorables pour la grossesse chez les femmes présentant une polyarthrite rhumatoïde, ou une rectocolite hémorragique. Les issues défavorables pour la grossesse comprennent l'accouchement prématuré (avant 37 semaines de gestation), des nourrissons dont le poids de naissance est faible (inférieur à 2 500 g) et une petite taille par rapport à l'âge gestationnel à la naissance.

Données

Données chez l'animal
Dans l'étude sur le développement embryo-fœtal du rat, au cours de laquelle les rates gestantes ont reçu le tofacitinib pendant l'organogenèse, le tofacitinib était tératogène à des niveaux d'exposition voisins de 146 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour et de 73 fois la dose maximale recommandée de 10 mg deux fois par jour (sur la base d'une ASC à des doses par voie orale de 100 mg/kg/jour chez les rates). Les effets tératogènes incluaient des malformations externes et des tissus mous, des anasarques et des déficits du septum ventriculaire, respectivement, et des malformations ou des variations squelettiques (absence d'arche cervicale ; torsion du fémur, fibule, humérus, radius, scapula, tibia et ulne ; sternoschise ; côte absente ; malformation du fémur ; ramification de côte ; arthrodèse de la côte ; arthrodèse de la sternèbre ; et centre thoracique hémicentrique). En outre, une augmentation de la perte post-greffe a été observée, consistant en des résorptions précoces et tardives, et entraînant un nombre réduit de fœtus viables. Le poids corporel moyen des fœtus était réduit. Aucune toxicité développementale n'a été observée chez les rats, à des niveaux d'exposition environ 58 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour et d'environ 29 fois la dose maximale recommandée de 10 mg deux fois par jour (sur la base d'une ASC à des doses par voie orale de 30 mg/kg/jour chez les rates gestantes).

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal du lapin, au cours de laquelle les lapines gestantes ont reçu le tofacitinib pendant la période d'organogenèse, le tofacitinib était tératogène à des niveaux d'exposition voisins de 13 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour et d'environ 6,3 fois la dose maximale recommandée de 10 mg deux fois par jour (sur la base d'une ASC à des doses par voie orale de 30 mg/kg/jour chez les lapines) en l'absence de signes de toxicité maternelle. Les effets tératogènes incluaient schisme gastrothoracique, omphalocèle, malformation du septum interventriculaire de type membraneux et malformations crâniennes/squelettiques (microstomie, microphthalmie), malformations de la partie centrale de la colonne vertébrale et de la queue. En outre, une augmentation de la perte post-greffe a été observée, associée à des résorptions tardives. Aucune toxicité développementale n'a été observée chez les lapins, à des niveaux d'exposition d'environ 3 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour et d'environ 1,5 fois la dose maximale recommandée de 10 mg deux fois par jour (sur la base d'une ASC à des doses par voie orale de 10 mg/kg/jour chez les lapines gestantes).

Dans une étude de développement périnatale et post-natale menée chez des rates gestantes ayant reçu le tofacitinib du jour 6 de gestation jusqu'au jour 20 d'allaitement, des réductions de la taille des nouveaux nés ; de la survie post-natale et du poids corporel des nouveaux nés ont été observées à des niveaux d'exposition environ 73 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour et d'environ 36 fois la dose maximale recommandée de 10 mg deux fois par jour (sur la base d'une ASC à des doses par voie orale de 50 mg/kg/jour chez les rates). Aucun effet n'a été constaté sur les évaluations du comportement et de l'apprentissage, la maturation sexuelle ou la capacité des rats de génération F1 à s'accoupler et engendrer des fœtus de génération F2 viables chez les rats, à des niveaux d'exposition d'environ 17 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour et d'environ 8,3 fois la dose maximale recommandée de 10 mg deux fois par jour (sur la base d'une ASC à des doses par voie orale de 10 mg/kg/jour chez les rates).

b-Allaitement

Synthèse des risques
Aucune donnée sur la présence de tofacitinib dans le lait humain, les conséquences sur un nourrisson allaité ou sur la production de lait n'est disponible. Le tofacitinib est présent dans le lait des rates allaitantes (voir Données). Lorsqu'un médicament est présent dans le lait d'un animal, il est probable que le médicament soit présent dans le lait humain. Étant donné les effets indésirables graves observés chez les adultes traités par XELJANZ tels que l'augmentation des risques d'infections graves, informez les patientes que l'allaitement est déconseillé pendant le traitement et pendant au moins 18 heures après la dernière dose de XELJANZ.

Données
Suite à l'administration de tofacitinib à des rates allaitantes, les concentrations de tofacitinib dans le lait au fil du temps ont été similaires aux concentrations sériques et ont été environ 2 fois plus élevées dans le lait par rapport au sérum maternel, à tous les points d'évaluation mesurés.

c-Femmes et hommes en âge de procréer

Contraception

Femmes
Dans une étude sur la reproduction menée chez l'animal, le tofacitinib à des ASC multiples de 13 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour et de 6,3 fois la dose maximale recommandée de 10 mg deux fois par jour a conduit à des constations défavorables sur l'embryon/le fœtus *[voir Utilisation chez des populations spécifiques]*. Toutefois, il existe des incertitudes sur le lien entre ces observations chez l'animal et les femmes en âge de procréer traitées par la dose clinique recommandée. Envisagez une planification ou une prévention de la grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Infertilité

Femmes
D'après les résultats observés chez les rats, le traitement par XELJANZ peut entraîner une fertilité réduite chez les femmes en âge de procréer. On ignore si cet effet est réversible *[voir Toxicologie non clinique]*.

d-Utilisation en pédiatrie
L'innocuité et l'efficacité du XELJANZ chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

e-Utilisation en gériatrie
Sur les 3315 patients inclus dans les études I à V sur la polyarthrite rhumatoïde, au total 505 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 71 patients âgés de75 ans et plus. La fréquence des infections graves parmi les sujets traités par XELJANZ de 65 ans et plus était plus élevée que chez les sujets de moins de 65 ans.

Sur les 1 156 patients traités par XELJANZ du programme RCH, au total 77 patients (7 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour établir si leur réponse au traitement était différente de celle des patients plus jeunes.

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections chez la population âgée en général, la prudence est de rigueur lors du traitement des personnes âgées. *[Voir Mises en garde et précautions d'emploi].*

f-Diabète
Compte tenu de l'incidence plus élevée des infections chez la population diabétique en général, le traitement des patients souffrant de diabète doit être administré avec précaution.

g- Insuffisance rénale
Atteinte modérée et sévère
Les patients traités par XELJANZ qui présentent une atteinte rénale modérée ou sévère avaient des concentrations de tofacitinib dans le sang plus élevées que les patients traités par XELJANZ dont la fonction rénale était normale. Un ajustement posologique du XELJANZ est donc recommandé pour les patients présentant une atteinte rénale modérée ou sévère (notamment les patients souffrant d'une insuffisance sévère, en hémodialyse). [Voir Posologie et mode d'administration].

Atteinte légère
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère.

h-Atteinte hépatique

Atteinte sévère
XELJANZ/ n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère ; par conséquent, l'utilisation de XELJANZ chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère est déconseillée.

Atteinte modérée
Les patients traités par XELJANZ qui présentent une insuffisance hépatique modérée avaient des taux de tofacitinib supérieurs à ceux des patients traités par XELJANZ dont la fonction hépatique était normale *[voir Pharmacologie clinique]*.

Les concentrations plus élevées dans le sang peuvent augmenter le risque de survenue de certains effets indésirables. C'est pourquoi un ajustement posologique du XELJANZ est recommandé pour les patients présentant une atteinte hépatique modérée *[voir Posologie et mode d'administration]*.

Atteinte légère
Aucun ajustement posologique de XELJANZ n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique légère.

Sérologie de l'hépatite B ou C
La sécurité d'emploi et l'efficacité de XELJANZ n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une sérologie positive au virus de l'hépatite B ou C.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables significatifs sur le plan clinique suivants sont décrits à une autre section de la monographie :

- Infections graves *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*
- Mortalité *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*
- Tumeurs malignes et trouble lymphoprolifératif *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*
- Événements indésirables cardiovasculaires majeurs [voir Mises en garde et précautions d'emploi]
- Thromboses *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*
- Perforations gastro-intestinales *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*
- Hypersensibilité *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*
- Anomalies biologiques *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*

Expérience dans les essais cliniques
Comme les études cliniques sont menées dans des conditions extrêmement variables, les taux d'effets indésirables observés dans les études cliniques d'un médicament ne peuvent être directement comparés aux taux observés dans les études cliniques d'un autre médicament, et ne peuvent pas prévoir les taux observés chez une population de patients plus vaste dans la pratique clinique.

Polyarthrite rhumatoïde
Les études cliniques décrites dans les rubriques suivantes ont été réalisées avec XELJANZ. Si d'autres posologies de XELJANZ ont été étudiées, la posologie recommandée de XELJANZ est de 5 mg deux fois par jour. [voir Posologie et mode d'administration]. Une posologie de 10 mg de XELJANZ deux fois par jour n'est pas recommandée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [voir Posologie et mode d'administration]. Dans l'étude de sécurité sur la PR 1, 1 455 patients ont été traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour, 1 456 patients ont été traités par 10 mg deux fois par jour et 1 451 patients ont été traités par un inhibiteur du TNF pendant une durée médiane de 4,0 ans [voir Études cliniques].

Les données suivantes proviennent de 2 essais de phase II et 5 essais de phase III multicentriques, contrôlés, en double aveugle. Dans ces essais, les patients étaient randomisés pour recevoir XELJANZ à raison de 5 mg deux fois par jour (292 patients) et 10 mg deux fois par jour (306 patients) en monothérapie, XELJANZ à raison de 5 mg deux fois par jour (1 044 patients) et 10 mg deux fois par jour

(1 043 patients) en association avec des ARMM (y compris du méthotrexate) et un placebo (809 patients). Les sept protocoles incluaient des dispositions pour les patients sous placebo, afin qu'ils reçoivent XELJANZ au mois 3 ou au mois 6 selon la réponse du patient (sur la base d'une activité de la maladie non contrôlée) ou selon le plan expérimental, de façon à ce que les effets indésirables ne puissent pas être constamment et systématiquement attribués à un traitement donné. Par conséquent, certaines des analyses à suivre incluent des patients qui ont changé de traitement selon le plan expérimental ou la réponse, pour passer d'un placebo à XELJANZ dans les groupes placebo et XELJANZ d'un intervalle donné. Les comparaisons entre le placebo et XELJANZ se basaient sur les 3 premiers mois d'exposition, et les comparaisons entre XELJANZ 5 mg deux fois par jour et XELJANZ 10 mg deux fois par jour se basaient sur les 12 premiers mois d'exposition.

La population de sécurité (QRD) à long terme englobe tous les patients ayant participé à un essai contrôlé en double aveugle (incluant les études de phase de développement précoce) puis à l'une des 2 études de sécurité à long terme. Le plan expérimental des études d'innocuité à long terme permettait de modifier la dose de XELJANZ en fonction du jugement clinique. Ceci limite l'interprétation des données d'innocuité à long terme pour ce qui concerne la dose.

Les effets indésirables les plus couramment signalés étaient des infections graves *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un effet indésirable lors des 3 premiers mois d'exposition était de 4 % pour les patients sous XELJANZ et 3 % pour les patients sous placebo.

Infections globales
Dans les sept essais contrôlés, au cours de l'exposition de 0 à 3 mois, la fréquence globale d'infections était de 20 % et de 22 % dans le groupe prenant 5 mg deux fois par jour et dans le groupe prenant 10 mg deux fois par jour, respectivement, et était de 18 % dans le groupe placebo.

Les infections les plus souvent rapportées avec le XELJANZ étaient les infections des voies respiratoires supérieures, les rhinopharyngites et les infections urinaires (4 %, 3 % et 2 % des patients, respectivement).

Infections graves
Dans les sept essais contrôlés, au cours de l'exposition de 0 à 3 mois, des infections graves ont été signalées chez 1 patient (0,5 événement pour 100 patients-années) ayant reçu le placebo et chez 11 patients (1,7 événement pour 100 patients-années) ayant reçu du XELJANZ 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. La différence de taux entre les groupes de traitement (et l'intervalle de confiance à 95 % correspondant) était de 1,1 (-0,4, 2,5) événements pour 100 patient-années pour le groupe combiné de XELJANZ 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour moins le placebo.

Dans les sept essais contrôlés, au cours de l'exposition de 0 à 12 mois, des infections graves ont été signalées chez 34 patients (2,7 événements pour 100 patients-années) ayant reçu du XELJANZ 5 mg deux fois par jour et chez 33 patients (2,7 événements pour 100 patients-années) ayant reçu du XELJANZ 10 mg deux fois par jour. La différence entre les deux doses de XELJANZ (et l'intervalle de confiance de 95 % correspondant) était de -0,1 (-1,3, 1,2) événements par 100 patients-années pour 10 mg de XELJANZ deux fois par jour par rapport à 5 mg de XELJANZ deux fois par jour.

Les infections graves les plus fréquentes incluaient la pneumonie, la cellulite, le zona et l'infection urinaire *[voir Effets indésirables]*.

Tuberculose
Dans les sept essais contrôlés, au cours de l'exposition de 0 à 3 mois aucun cas de tuberculose n'a été signalé chez les patients ayant reçu le placebo, 5 mg de XELJANZ deux fois par jour ni 10 mg de XELJANZ deux fois par jour.

Dans les sept essais contrôlés, au cours de l'exposition de 0 à 12 mois, des cas de tuberculose ont été signalés chez 0 patient ayant reçu du XELJANZ 5 mg deux fois par jour et chez 6 patients (0,5 événement pour 100 patients-années) ayant reçu du XELJANZ 10 mg deux fois par jour. La différence de taux entre les doses de XELJANZ (et l'intervalle de confiance à 95 % correspondant) était de 0,5 (0,1, 0,9) événement pour 100 patient-années pour le groupe XELJANZ 10 mg deux fois par jour moins XELJANZ 5 mg deux fois par jour.

Des cas de tuberculose disséminée ont également été rapportés. L'exposition médiane au XELJANZ avant le diagnostic de la tuberculose était de 10 mois (entre 152 et 960 jours) [*voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Infections opportunistes (en dehors de la tuberculose)
Dans les sept essais contrôlés, au cours de l'exposition de 0 à 3 mois, aucun cas d'infection opportuniste n'a été signalé chez les patients ayant reçu le placebo, 5 mg de XELJANZ deux fois par jour ni 10 mg de XELJANZ deux fois par jour.

Dans les sept essais contrôlés, au cours de l'exposition de 0 à 12 mois, des infections opportunistes ont été signalées chez 4 patients (0,3 événement pour 100 patients-années) ayant reçu du XELJANZ 5 mg deux fois par jour et chez 4 patients (0,3 événement pour 100 patients-années) ayant reçu du XELJANZ 10 mg deux fois par jour. La différence de taux entre les doses de XELJANZ (et l'intervalle de confiance à 95 % correspondant) était de 0 (-0,5, 0,5) événement pour 100 patient-années pour le groupe XELJANZ 10 mg deux fois par jour moins XELJANZ 5 mg deux fois par jour.

L'exposition médiane au XELJANZ avant le diagnostic d'une infection opportuniste était de 8 mois (entre 41 et 698 jours) [*voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Tumeurs malignes
Dans les sept essais contrôlés, au cours de l'exposition de 0 à 3 mois, des tumeurs malignes ont été signalées chez 0 patient ayant reçu le placebo et chez 2 patients (0,3 événement pour 100 patients-années) ayant reçu du XELJANZ 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. La différence de taux entre les groupes de traitement (et l'intervalle de confiance à 95 % correspondant) était de 0,3 (-0,1, 0,7) événements pour 100 patients-années pour le groupe combiné de XELJANZ 5 mg et 10 mg deux fois par jour moins le placebo.

Dans les sept essais contrôlés, lors des 12 premiers mois d'exposition, des tumeurs malignes, à l'exception du CCNM, ont été rapportées chez 5 patients (0,4 événement pour 100 patients-années) sous XELJANZ 5 mg deux fois par jour et 7 patients (0,6 événement pour 100 patients-années) sous XELJANZ 10 mg deux fois par jour. La différence entre les deux doses de XELJANZ (et l'intervalle de confiance de 95 % correspondant) était de 0,2 (-0,4, 0,7) événements par 100 patients-années pour 10 mg de XELJANZ deux fois par jour par rapport à 5 mg de XELJANZ deux fois par jour. L'une de ces tumeurs malignes était un cas de lymphome survenu au cours des 12 premiers mois chez un patient traité par XELJANZ 10 mg deux fois par jour.

Les types les plus couramment observés de tumeurs malignes, y compris de tumeurs malignes observées au cours de l'extension à long terme, étaient des cancers du poumon et du sein, suivis par des cancers de

l'estomac, cancer colorectal, hypernéphrome et mélanome malin *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Anomalies biologiques

Lymphopénie
Dans les essais cliniques contrôlés, des baisses confirmées des taux absolus de lymphocytes à moins de 500 cellules/mm^3 ont été rapportées chez 0,04 % des patients des groupes XELJANZ 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour combinés au cours des 3 premiers mois d'exposition.

Des numérations lymphocytaires inférieures à 500 cellules/mm^3 ont été associées à une incidence accrue d'infections graves traitées *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Neutropénie
Dans les essais cliniques contrôlés, des baisses confirmées de la NAN à moins de 1 000 cellules/mm^3 ont été rapportées chez 0,07 % des patients des groupes XELJANZ 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour combinés au cours des 3 premiers mois d'exposition.

Aucune baisse confirmée de la NAN en dessous de 500 cellules/mm^3 n'a été observée parmi les groupes de traitement.

Aucun lien clair n'a été constaté entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves.

Parmi la population d'innocuité à long terme, la tendance et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés *[voir Mises en garde et précautions d'emploi)]*.

Élévations des enzymes hépatiques
Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées chez des patients traités par XELJANZ. Chez les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du ARMM concomitant, la suspension de l'administration de XELJANZ ou la diminution de la dose de XELJANZ, a entraîné une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques.

Dans les essais contrôlés en monothérapie (0-3 mois), aucune différence n'a été observée en termes d'élévations de l'ALAT ou de l'ASAT entre les groupes placebo, XELJANZ 5 mg deux fois par jour et XELJANZ 10 mg deux fois par jour.

Dans les essais contrôlés de référence avec traitement par ARMM (0 à 3 mois), une augmentation de l'ALT supérieure à 3x LSN a été observée chez 1,0 %, 1,3 % et 1,2 % des patients recevant le placebo, 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans ces essais une augmentation de l'AST supérieure à 3x LSN a été observée chez 0,6 %, 0,5 % et 0,4 % des patients recevant le placebo, 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.

Un cas d'atteinte hépatique induite par le médicament a été rapporté chez un patient traité par XELJANZ 10 mg deux fois par jour pendant environ 2,5 mois. Le patient a développé des élévations symptomatiques de l'ASAT et l'ALAT supérieures à 3 x LSN et des élévations de la bilirubine supérieures à 2 x LSN, qui ont nécessité des hospitalisations et une biopsie hépatique.

Élévations des lipides
Dans les essais cliniques contrôlés, des élévations liées à la dose des paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL, cholestérol HDL, triglycérides) ont été observées après un mois d'exposition ; les

taux sont ensuite restés stables. Les fluctuations des paramètres lipidiques observées au cours des 3 premiers mois d'exposition dans les essais cliniques contrôlés sont présentées ci-dessous :

- Élévation moyenne du cholestérol LDL de 15 % dans le groupe XELJANZ 5 mg deux fois par jour, et de 19 % dans le groupe XELJANZ 10 mg deux fois par jour.
- Élévation moyenne du cholestérol HDL de 10 % dans le groupe XELJANZ 5 mg deux fois par jour, et de 12 % dans le groupe XELJANZ 10 mg deux fois par jour.
- Les rapports LDL/HDL moyens étaient essentiellement stables chez les patients traités par XELJANZ.

Dans un essai clinique contrôlé, les élévations du cholestérol LDL et de l'ApoB ont rejoint les niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statine.

Parmi la population d'innocuité à long terme, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés.

Élévations de la créatinémie
Dans les essais cliniques contrôlés, des élévations liées à la dose de la créatinémie ont été observées avec le traitement par XELJANZ. L'augmentation moyenne de la créatinémie était < 0,1 mg/dl dans l'analyse groupée de l'innocuité sur 12 mois ; cependant, l'exposition augmentant dans les extensions à long terme, jusqu'à 2 % des patients ont arrêté le traitement par XELJANZ car ils remplissaient le critère d'exclusion spécifié dans le protocole d'augmentation plus de 50 % de la créatinémie de référence. La signification clinique des élévations de la créatinémie observées n'est pas connue.

Autres effets indésirables
Les effets indésirables survenant chez au moins 2 % des patients sous 5 mg deux fois par jour ou 10 mg deux fois par jour de XELJANZ et à une fréquence supérieure d'au moins 1 % à celle observée chez les patients sous placebo, avec ou sans ARMM, sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables courants* dans les essais cliniques portant sur le XELJANZ dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec ou sans ARMM concomitants (0 à 3 mois)

	XELJANZ 5 mg deux fois par jour	**XELJANZ 10 mg deux fois par jour****	**Placebo**
Terme préféré	**N = 1336 (%)**	**N = 1349 (%)**	**N = 809 (%)**
Infection des voies respiratoires supérieures	4	4	3
Rhinopharyngite	4	3	3
Diarrhée	4	3	2
Céphalée	4	3	2
Hypertension	2	2	1

N reflète les patients randomisés et traités dans les sept essais cliniques contrôlés.
* Signalés chez ≥ 2 % des patients traités par n'importe quelle dose de XELJANZ et ≥ 1 % supérieurs aux effets signalés pour le placebo.

** La dose de XELJANZ recommandée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde est de 5 mg deux fois par jour [voir Posologie et mode d'administration].

Les autres effets indésirables survenus dans les études contrôlées et les extensions en ouvert comprenaient :

Affections hématologiques et du système lymphatique **:** Anémie
Infections et infestations : Diverticulite
Troubles du métabolisme et de la nutrition : Déshydratation
Affections psychiatriques : Insomnie
Affections du système nerveux : Paresthésie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée, toux, congestion nasale, maladie pulmonaire interstitielle (les cas étaient limités aux patients présentant une polyarthrite rhumatoïde ; certains se sont avérés mortels).
Troubles gastro-intestinaux **:** Douleur abdominale, dyspepsie, vomissements, gastrite, nausée
Affections hépatobiliaires **:** Stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption, érythème, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques : Douleur musculosquelettique, arthralgie, tendinite, œdème articulaire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : Cancers de la peau non mélanomateux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Pyrexie, fatigue, œdème périphérique

Expérience clinique chez des patients naïfs de méthotrexate
L'étude RA-VI était un essai clinique contrôlé contre substance active menée chez des patients naïfs de méthotrexate *[voir Études cliniques]*. L'expérience de sécurité d'emploi chez ces patients était cohérente avec celle observée dans les études RA-I à RA-V.

Arthrite psoriasique
XELJANZ 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour ont été étudiés dans 2 essais cliniques de phase 3 en double aveugle chez des patients souffrant d'arthrite psoriasique active (PsA). Bien que d'autres posologies de XELJANZ aient été étudiées, la posologie recommandée de XELJANZ est de 5 mg deux fois par jour. Une posologie de 10 mg de XELJANZ deux fois par jour n'est pas recommandée pour le traitement du PsA [voir Posologie et mode d'administration].

L'étude PsA-I (NCT01877668) a duré 12 mois et inclus des patients qui présentaient une réponse inadéquate à un ARMM non biologique et qui étaient naïfs de traitement par un inhibiteur du TNF. L'étude PsA-I a compris une période contrôlée par placebo de 3 mois et a également compris de l'adalimumab 40 mg en sous-cutané une fois toutes les 2 semaines pendant 12 mois.

L'étude PsA-II (NCT01882439) a duré 6 mois et inclus des patients qui présentaient une réponse inadéquate à au moins un inhibiteur du TNF approuvé. Cet essai clinique a compris une période contrôlée par placebo de 3 mois.

Dans ces essais cliniques de phase 3 combinés, 238 patients ont été randomisés et traités par XELJANZ 5 mg, deux fois par jour et 236 patients ont été randomisés et traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour. Tous les patients des essais cliniques devaient recevoir un traitement avec une dose stable d'un ARMM non biologique [la majorité (79 %) a reçu du méthotrexate]. La population de l'étude randomisée

et traitée par XELJANZ (474 patients) a compris 45 patients (9,5 %) âgés de 65 ans ou plus et 66 patients (13,9 %) souffrant de diabète à l'inclusion.

Dans les 2 essais cliniques contrôlés sur le PsA, 3 tumeurs malignes ont été observées (hors CPNM) chez 474 patients recevant XELJANZ plus un ARMM non biologique (6 à 12 mois d'exposition) contre 0 tumeur maligne sur 236 patients du groupe placebo plus ARMM non biologique (3 mois d'exposition) et 0 tumeur maligne sur 106 patients du groupe adalimumab plus ARMM non biologique (12 mois d'exposition). Aucun lymphome n'a été signalé. Des tumeurs malignes ont également été observées dans l'extension à long terme de l'étude sur des patients souffrant d'arthrite psoriasique traités par XELJANZ.

Le profil de sécurité observé chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique active et traités par XELJANZ était cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

Rectocolite hémorragique

XELJANZ a été étudié chez des patients présentant une RCH active modérée à sévère dans le cadre de 4 essais cliniques randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo (UC-I, UC-II, UC-III et UC-V de recherche de dose) et d'une étude d'extension à long terme en ouvert (UC-IV) *[voir Études cliniques]*.

Effets indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients traités par XELJANZ 5 mg ou 10 mg deux fois par jour ; ≥ 1 % supérieurs au nombre signalé chez les patients recevant un placebo dans le cadre d'essais cliniques en phase d'induction ou d'entretien (rhinopharyngite, élévation du cholestérol, céphalées, infection des voies respiratoires supérieures, élévation de la créatine phosphokinase dans le sang, éruption cutanée, diarrhée, zona).

Essais d'induction (Étude UC-I, UC-II et UC-V) :

Les effets indésirables fréquents signalés chez ≥ 2 % des patients traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour et ≥ 1 % supérieurs au nombre signalé chez les patients recevant le placebo dans les 3 essais d'induction étaient : céphalée, rhinopharyngite, élévation du cholestérol, acné, élévation de la créatine phosphokinase dans le sang et la pyrexie.

Essai d'entretien (Étude UC-III)

Les effets indésirables signalés chez ≥ 4 % des patients traités par n'importe quelle dose de XELJANZ et ≥ 1 % supérieurs au nombre signalé chez les patients recevant le placebo sont indiqués au tableau 5.

Tableau 5 : Effets indésirables fréquents* chez les patients présentant une RCH pendant l'essai d'entretien (Étude UC-III)

Terme préféré	XELJANZ 5 mg deux fois par jour N = 198 (%)	XELJANZ 10 mg deux fois par jour N = 196 (%)	Placebo N = 198 (%)
Rhinopharyngite	10	14	6
Élévation du cholestérol**	5	9	1
Céphalée	9	3	6
Infection des voies respiratoires supérieures	7	6	4
Élévation de la créatine phosphokinase dans le sang	3	7	2
Éruption cutanée	3	6	4
Diarrhée	2	5	3
Zona	1	5	1
Gastro-entérite	3	4	3
Anémie	4	2	2
Nausées	1	4	3

* Signalés chez ≥ 4 % des patients traités par n'importe quelle dose de XELJANZ et ≥ 1 % supérieurs aux effets signalés pour le placebo.

** Comprend l'hypercholestérolémie, l'hyperlipidémie, l'élévation du cholestérol dans le sang, la dyslipidémie, l'élévation des triglycérides dans le sang, l'augmentation des lipoprotéines de basse densité, les lipoprotéines de basse densité anormales ou l'augmentation des lipides.

Les effets indésirables dose-dépendants observés chez les patients traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour, par rapport à XELJANZ 5 mg deux fois par jour, comprennent : les zonas, les infections graves et les CPNM [voir Mises en garde et précautions d'emploi].

Au cours des études cliniques contrôlées sur la RCH (étude d'induction sur 8 semaines et étude d'entretien sur 52 semaines), qui comptait 1 220 patients, 0 cas de cancer solide ou de lymphome n'a été observé chez les patients traités par XELJANZ.

Dans l'étude d'extension à long terme, des tumeurs (notamment des cancers solides, des lymphomes et des CCNM) ont été observées chez les patients traités par XELJANZ 5 mg et 10 mg deux fois par jour *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*. Cinq cas d'embolie pulmonaire ont été rapportés chez les patients traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour, y compris un décès chez un patient présentant un cancer de stade avancé [voir Mises en garde et précautions d'emploi].

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'utilisation post-autorisation de XELJANZ. Etant donné que ces effets sont rapportés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité au médicament (des événements tels qu'un œdème de Quincke et de l'urticaire ont été observés).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9. SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de XELJANZ. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient en vue de déceler d'éventuels signes et symptômes d'effets indésirables.

Pendant une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale, sous hémodialyse, les concentrations plasmatiques de tofacitinib ont diminué plus rapidement au cours de la période d'hémodialyse et l'efficacité du dialyseur, calculée selon le rapport clairance du dialyseur/débit sanguin entrant dans le dialyseur, était élevée [moyenne (ET) = 0,73 (0,15)]. Cependant, en raison de la clairance non rénale significative du tofacitinib, la fraction d'élimination totale résultant de l'hémodialyse était faible, ce qui limite l'intérêt de l'hémodialyse pour le traitement du surdosage par XELJANZ.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action
Le tofacitinib est un inhibiteur de la Janus kinase (JAK). Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent les signaux provenant des interactions avec la cytokine ou les récepteurs des facteurs de croissance sur la membrane cellulaire et qui influencent les processus cellulaires d'hématopoïèse et le fonctionnement des cellules immunitaires. Dans la voie de signalisation, les JAK phosphorylent et activent les protéines STAT (transducteur de signal et activateur de transcription) qui modulent l'activité intracellulaires, y compris l'expression des gènes. Le tofacitinib permet de moduler les voies de signalisation au niveau des JAK, ce qui permet d'éviter la phosphorylation et l'activation des STAT. Les enzymes JAK transmettent les signaux aux cytokines en appariant les JAK (par ex., JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Le tofacitinib a inhibé *in vitro* l'activité des combinaisons de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 et de JAK2/JAK2 avec une CI_{50} de 406, 56 et 1377 nM, respectivement. Cependant, la pertinence des combinaisons JAK spécifiques dans l'efficacité thérapeutique n'est pas connue.

Pharmacodynamie
Le traitement par XELJANZ a été associé à des réductions dose-dépendantes des cellules NK CD16/56+ circulantes, avec des réductions maximales estimées apparaissant après 8 à10 semaines de traitement environ. Ces fluctuations disparaissent généralement dans les 2 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Le traitement par XELJANZ était associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de lymphocytes B. Les fluctuations des taux de lymphocytes T et des sous-ensembles de lymphocytes T circulants (CD3+, CD4+ et CD8+) étaient légères et irrégulières. L'importance clinique de ces modifications n'est pas connue.

Les taux d'IgG, IgM et IgA sériques totaux après 6 mois chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde étaient inférieurs à ceux du placebo. Les modifications étaient cependant assez faibles et non dose-dépendantes.

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

Des modifications similaires au niveau des lymphocytes T, des lymphocytes B et des taux sériques de CRP ont été observées chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique active bien que la réversibilité n'ait pas été évaluée. Les taux d'immunoglobulines sériques totales n'ont pas été évalués chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique active.

5.2 Propriétés Pharmacocinétiques

Suite à l'administration par voie orale de XELJANZ, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 0,5 - 1 heure, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures et une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique a été observée dans l'intervalle de dose thérapeutique. Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues en 24 à 48 heures, avec une accumulation négligeable après deux administrations par jour.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de XELJANZ suite à une administration par voie orale répétée

Paramètres PK[a] (CV %)	XELJANZ	
Schéma posologique	5 mg deux fois par jour	10 mg deux fois par jour
ASC_{24} (ng.h/ml)	263,4 (15)	539,6 (22)
C_{max} (ng/ml)	42,7 (26)	84,7 (18)
C_{min} (ng/ml)	1,41 (40)	3,10 (54)
T_{max} (heures)	1,0 (0,5 à14,0[b])	0,8 (0,5 à 14,0[b])

[a] Les valeurs représentent la moyenne géométrique, à l'exception du Tmax, pour lequel la médiane (plage) est indiquée.
Abréviations : ASC24 = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pendant 24 heures ; C_{max} = concentration plasmatique maximale ; C_{min} = concentration plasmatique minimale ; T_{max} = temps jusqu'à C_{max} ; CV = coefficient de variation.
[b] Les valeurs au-delà de 12 heures ont été obtenues après la dose du soir administrée 12 heures après la dose du matin de XELJANZ deux fois par jour.

Absorption
La biodisponibilité orale absolue de XELJANZ est de 74 %. Une coadministration de XELJANZ avec un repas à teneur élevée en graisse n'a entraîné aucune modification de l'ASC alors que la C_{max} était réduite de 32 %. Dans les essais cliniques, XELJANZ était administré indépendamment des repas *[voir Posologie et mode d'administration]*.

Distribution
Après administration intraveineuse, le volume de distribution est de 87 l. La liaison aux protéines du tofacitinib est d'environ 40 %. Le tofacitinib se lie de manière prédominante avec l'albumine et ne semble

pas se lier avec la glycoprotéine α. Le tofacitinib est distribué à parts égales entre les globules rouges et le plasma.

Métabolisme et excrétion
Les mécanismes de clairance du tofacitinib sont constitués d'environ 70 % de métabolisme hépatique et 30 % d'excrétion rénale du médicament parent. Le métabolisme du tofacitinib est principalement médié par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP2C19. Dans une étude radiomarquée chez l'humain, plus de 65 % de la radioactivité totale dans la circulation concernaient le tofacitinib inchangé, les 35 % restants étant attribués à 8 métabolites, chacun représentant moins de 8 % de la radioactivité totale. L'activité pharmacologique du tofacitinib est attribuée à la molécule parente.

Pharmacocinétique dans les populations de patients
Les analyses pharmacocinétiques dans les populations ont indiqué que les caractéristiques pharmacocinétiques étaient similaires entre les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde et une RCH. Le coefficient de variation (%) de l'ASC pour le tofacitinib était généralement similaire pour les patients atteints de ces différentes maladies, allant de 22 à 34 % (Tableau 7).

Tableau 7 : Exposition au XELJANZ chez les populations de patients recevant 5 mg deux fois par jour

Paramètres pharmacocinétiques[a] Moyenne géométrique (CV %)	XELJANZ 5 mg 2 fois par jour			XELJANZ 10 mg deux fois par jour
	Polyarthrite rhumatoïde	Arthrite psoriasique	Rectocolite hémorragique	Rectocolite hémorragique
$ASC_{0-24,ss}$ (ng h/ml)	504 22 %	419 34,1 %	423 22,6 %	807 24,6%

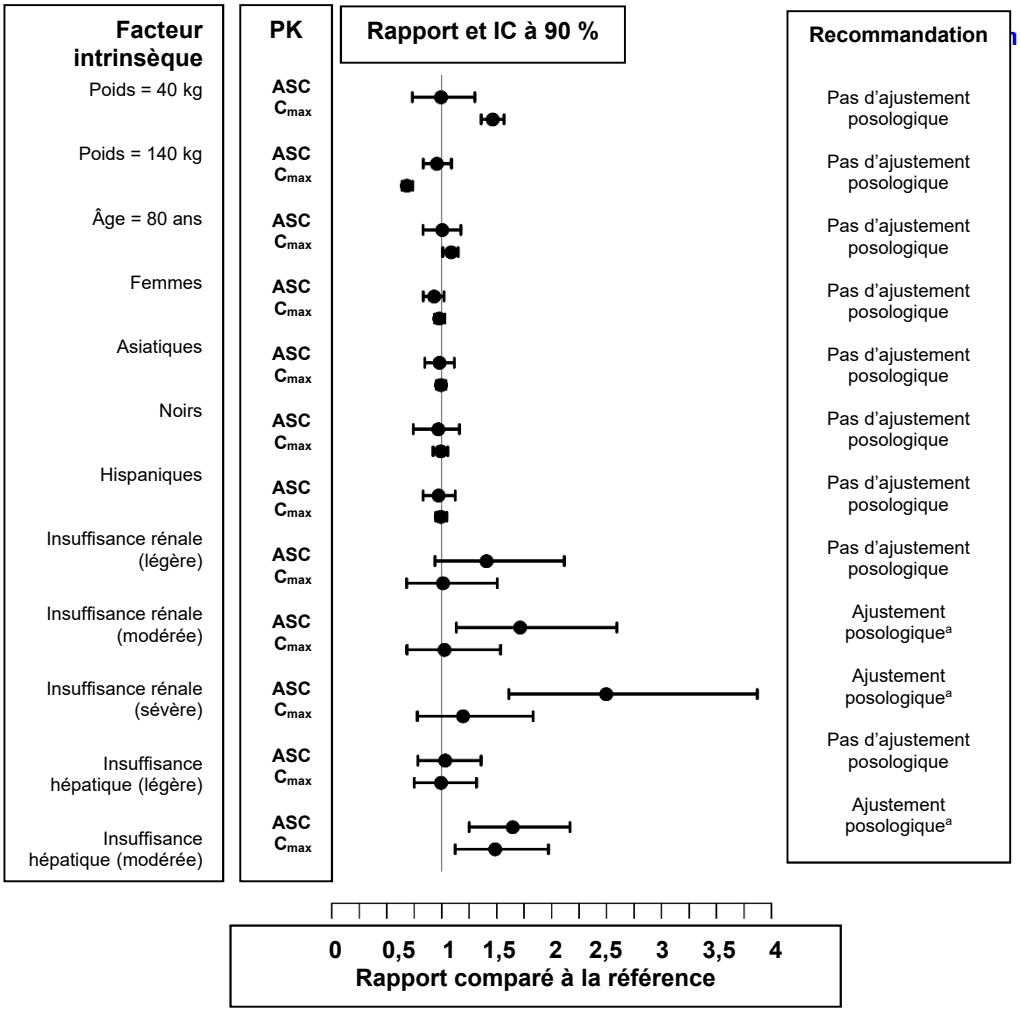
Abréviations : ASC0-24,ss = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps pendant 24 heures à l'état stationnaire ; CV = coefficient de variation.
a. Paramètres pharmacocinétiques estimés d'après une analyse pharmacocinétique de la population.

Patients spécifiques

L'évaluation des covariables, dans le cadre des analyses pharmacocinétiques sur des populations de patients, n'a pas indiqué de changement pertinent sur le plan clinique dans l'exposition au tofacitinib, si l'on explique les différences en matière de la fonction rénale (c.-à-d. la clairance de la créatinine) entre les patients par leur âge, leur poids, leur sexe ou leur ethnie (Figure 1). Une relation quasi linéaire entre le poids corporel et le volume de distribution a été observée, donnant lieu à des concentrations maximales (C_{max}) plus élevées et des concentrations minimales (C_{min}) plus basses chez les patients les plus légers. Néanmoins, cette différence n'est pas jugée cliniquement pertinente.

L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique et d'autres facteurs intrinsèques sur la pharmacocinétique du tofacitinib sont présentés dans la Figure 1.

Figure 1 : Impact des facteurs intrinsèques sur la pharmacocinétique du tofacitinib



Remarque : les valeurs de référence pour le poids, l'âge, le sexe et l'origine ethnique sont : 70 kg, 55 ans, sexe masculin et origine ethnique blanche, respectivement ; les groupes de référence pour les données d'insuffisance rénale et hépatique sont les sujets ayant une fonction rénale et hépatique normale.
a Se reporter à la rubrique Posologie et mode d'administration] pour l'ajustement de la posologie chez les patients présentant une PR, une PsA et une RCH.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale en phase terminale maintenus en hémodialyse, l'ASC moyenne était environ 40 % plus élevée par rapport aux données historiques de sujets sains, ce qui correspond à une contribution d'environ 30 % de la clairance rénale à la clairance totale du tofacitinib. Un ajustement de la posologie est recommandé chez les patients présentant une PR, une PsA et une RCH en insuffisance rénale terminale maintenus en hémodialyse *[voir Posologie et mode d'administration]*.

<u>Etudes sur les Interactions médicamenteuses</u>

- **Capacité du XELJANZ à influencer la pharmacocinétique (PK) d'autres médicaments**
  Des études *in vitro* indiquent que le tofacitinib n'inhibe pas ou n'induit pas de manière significative l'activité des CYP humains (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) métabolisant les principaux médicaments à des concentrations correspondant à la C_{max} à

l'état d'équilibre d'une dose à 10 mg deux fois par jour. Ces résultats *in vitro* ont été confirmés par une étude d'interaction médicamenteuse chez l'humain ne montrant aucune modification de la pharmacocinétique du midazolam, un substrat du CYP3A4 hautement sensible, lorsqu'il était coadministré avec le XELJANZ.

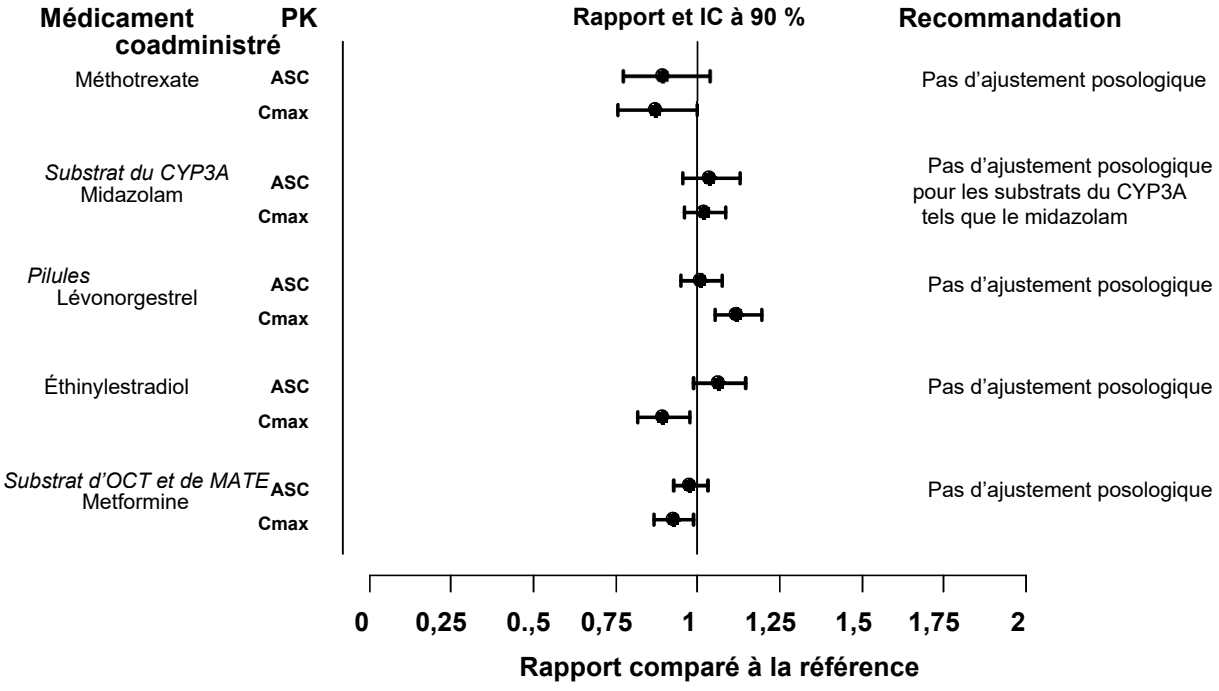
Des études *in vitro* indiquent que le tofacitinib n'inhibe pas de manière significative l'activité des principales uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases humains (UGT) [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7] métabolisant les médicaments à des concentrations 250 fois supérieures à la C_{max} à l'état d'équilibre d'une dose de 10 mg deux fois par jour.

Chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, la clairance orale du tofacitinib ne varie pas au fil du temps, ce qui indique que le tofacitinib ne normalise pas l'activité de l'enzyme CYP chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Par conséquent, l'administration concomitante avec le XELJANZ ne devrait pas entraîner de hausses cliniquement pertinentes du métabolisme des substrats du CYP chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

Les données *in vitro* indiquent que le potentiel du tofacitinib à inhiber les transporteurs tels que la P-glycoprotéine, les transporteurs anioniques et cationiques organiques aux concentrations thérapeutiques, est faible.

Les recommandations d'administration pour les médicaments concomitants après l'administration avec le XELJANZ sont présentées dans la Figure 2.

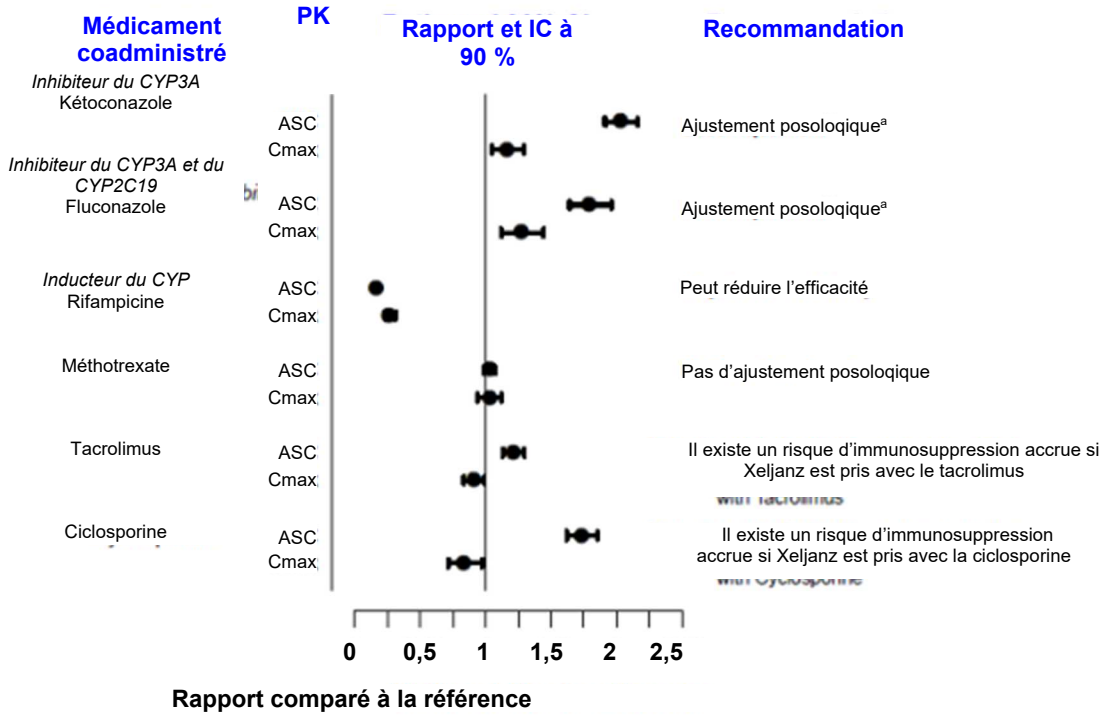
Figure 2 : Impact du tofacitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments



Remarque : le groupe de référence est l''administration d'un médicament concomitant seul ; OCT = Organic Cationic Transporter (système de transport cationique organique) ; MATE = Multidrug and Toxic Compound Extrusion (extrusion multimédicamenteuse et des composés toxiques)

Capacité des autres médicaments à influencer la pharmacocinétique du tofacitinib
Le tofacitinib étant métabolisé par le CYP3A4, une interaction avec des médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A4 est probable. Les inhibiteurs du CYP2C19 seul ou la P-glycoprotéine sont peu enclins à altérer la pharmacocinétique du tofacitinib de manière substantielle (voir Figure 3).

Figure 3 : Impact d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du tofacitinib



Remarque : le groupe de référence est l'administration de tofacitinib en monothérapiea [voir Posologie et mode d'administration, Interactions médicamenteuses].

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fécondité
Dans une étude de toxicologie de 39 semaines menée sur des singes, le tofacitinib à des niveaux d'exposition environ 6 fois supérieurs à la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour et environ 3 fois supérieurs à la dose de 10 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC à des doses par voie orale de 5 mg/kg/jour) entraînait des lymphomes. Aucun lymphome n'a été observé dans cette étude à des niveaux d'exposition correspondant à 1 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour, et à environ 0,5 fois la dose de 10 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC à des doses orales de 1 mg/kg deux fois par jour.)

Le potentiel carcinogène du tofacitinib a été évalué dans une étude de carcinogénicité de 6 mois menée sur des souris transgéniques rasH2 et dans une étude de carcinogénicité de 2 ans menée sur des rats. Le tofacitinib, à des niveaux d'exposition environ 34 fois supérieurs à la dose recommandée de 5 mg deux

fois par jour, et d'environ 17 fois la dose de 10 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC à des doses par voie orale de 200 mg/kg/jour), n'était pas carcinogène chez les souris.

Dans une étude de carcinogénicité orale de 24 mois menée sur des rats Sprague-Dawley, le tofacitinib a provoqué des tumeurs à cellules de Leydig bénignes, des hibernomes (tumeurs malignes de tissu adipeux marron) et des thymomes bénins à des doses supérieures ou égales à 30 mg/kg/jour (niveaux d'exposition environ 42 fois supérieurs à la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour, et environ 21 fois supérieurs à la dose de 10 mg deux fois par jour sur la base de l'ASC). La pertinence de ces tumeurs à cellules de Leydig bénignes pour le risque humain n'est pas connue.

Le tofacitinib n'était pas mutagène dans l'épreuve de mutation inversée bactérienne. Il donne un résultat positif en clastogénicité dans le test de recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* avec des lymphocytes humains en présence d'enzymes métaboliques, mais donne un résultat négatif en l'absence d'enzymes métaboliques. Le tofacitinib a donné un résultat négatif dans le test du micronoyau *in vivo* chez le rat et dans le test *in vitro* CHO-HGPRT, ainsi que dans le test sur la synthèse non programmée d'ADN dans les hépatocytes de rat *in vivo*.

Chez les rats, le tofacitinib, à des niveaux d'exposition correspondant à 17 fois la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour, et environ 8,3 fois la dose de 10 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC à des doses orales de 10 mg/kg/jour), réduit la fertilité des femelles, le taux de perte après implantation étant plus important. La fertilité des rats femelles n'a pas diminué à des niveaux d'exposition au tofacitinib correspondant à la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour, et d'environ 0,5 fois la dose de 10 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC à des doses orales de 1 mg/kg/jour.) Le tofacitinib, à des niveaux d'exposition environ 133 fois supérieurs à la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour, et d'environ 67 fois la dose de 10 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC à des doses orales de 100 mg/jour/kg), n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, la motilité du sperme, ou la concentration du sperme.

Etudes cliniques

Polyarthrite rhumatoïde
Le programme de développement clinique du XELJANZ comprenait cinq essais confirmatoires. Même si d'autres posologies ont été étudiées, la posologie recommandée de XELJANZ est de 5 mg deux fois par jour. XELJANZ 10 mg deux fois par jour n'est pas recommandé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde *[voir Posologie et mode d'administration]*.

Essais confirmatoires
L'étude RA-I (NCT00814307) était un essai en monothérapie sur 6 mois dans lequel 610 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, ayant montré une réponse inadéquate à un ARMM (non biologique ou biologique) ont reçu du XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour ou le placebo. À la visite de 3 mois, tous les patients randomisés pour recevoir un placebo sont passés en aveugle à un deuxième traitement préétabli à base de XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour. Les principaux critères d'évaluation à 3 mois étaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20, des changements dans le résultat HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire –Disability Index - Indice d'invalidité du questionnaire d'évaluation de la santé) et des taux DAS28-4(ESR) (Disease Activity Score on 28 joints –score d'activité de la maladie sur 28 articulations) inférieurs à 2,6.

L'étude RA-II (NCT00856544) était un essai en monothérapie sur 12 mois dans lequel 792 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, ayant montré une réponse inadéquate à un ARMM non biologique ont reçu du XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour ou le placebo ainsi qu'un

traitement de base avec un ARMM (excluant les traitements immunosuppresseurs puissants tels que l'azathioprine ou la cyclosporine). À la visite de 3 mois, tous les patients non répondeurs sont passés en aveugle à un deuxième traitement préétabli à base de XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour. À la fin du mois 6, tous les patients sous placebo sont passés en aveugle à leur deuxième traitement préétabli. Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients obtenant une réponse ACR20 à 6 mois, les variations au questionnaire HAQ-DI à 3 mois et les taux de DAS28-4(ESR) inférieurs à 2,6 à 6 mois.

L'étude RA-III (NCT00853385) était un essai sur 12 mois sur 717 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère ayant montré une réponse inadéquate au MTX. Les patients recevaient du XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour, de l'adalimumab 40 mg par voie sous-cutanée une semaine sur deux, ou un placebo en plus d'un traitement de fond par MTX. Les patients sous placebo ont changé de traitement comme dans l'étude II. Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients obtenant une réponse ACR20 à 6 mois, le questionnaire HAQ-DI à 3 mois et les DAS28-4(ESR) inférieurs à 2,6 à 6 mois.

L'étude RA-IV (NCT00847613) était est un essai en cours de 2 ans avec une analyse intermédiaire à 1 an dans laquelle 797 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère ayant montré une réponse inadéquate au MTX ont reçu du XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour ou un placebo en plus d'un traitement de fond par MTX. Les patients sous placebo ont changé de traitement comme dans l'étude II. Les critères d'évaluation étaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à 6 mois, un changement moyen par rapport à avant le traitement du score mTSS (total Sharp Score - Score total de Sharp) modifié par van der Heijde à 6 mois, un HAQ-DI à 3 mois et un DAS28-4(ESR) inférieurs à 2,6 à 6 mois.

L'étude RA-V (NCT00960440) était un essai de 6 mois dans lequel 399 patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, qui présentaient une réponse inadéquate à au moins un un inhibiteur du TNF approuvé, ont reçu du XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour, ou un placebo, en plus d'un traitement de fond par MTX. À la visite de 3 mois, tous les patients randomisés pour recevoir un placebo sont passés en aveugle à un deuxième traitement préétabli à base de XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour. Les principaux critères d'évaluation à 3 mois étaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20, un HAQ-DI et un score DAS28-4(ESR) inférieurs à 2,6.

L'étude RA-VI (NCT01039688) est un essai en cours sur la monothérapie pendant 2 ans dont l'analyse est prévue à 1 an et dans laquelle 952 patients naïfs de MTX présentant une polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère reçoivent XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour ou une dose de MTX ajustée sur 8 semaines jusqu'à 20 mg par semaine. Le critère d'évaluation primaire est l'évolution moyenne par rapport au début de l'étude, du score de Sharp total modifié selon van der Heijde (mTSS) à 6 mois et la proportion de patients obtenant une réponse ACR70 à 6 mois.

Réponse clinique

Les pourcentages de patients traités par XELJANZ obtenant des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 dans les études RA-I, IV et V sont présentés dans le tableau 5. Des résultats similaires ont été observés dans les études RA-II et III. Dans les essais RA-I à V, les patients traités par XELJANZ 5 ou 10 mg deux fois par jour présentaient des taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 supérieurs à ceux du groupe placebo, avec ou sans traitement de fond par ARMM à 3 mois et à 6 mois. Des taux de réponse ACR20 supérieurs ont été observés dans les 2 semaines, par rapport au placebo. Dans les essais de 12 mois, les taux de réponse ACR chez les patients traités par XELJANZ étaient cohérants à 6 et 12 mois.

Tableau 8 : Proportion de patients ayant une réponse ACR

	Pourcentage de patients					
	Monothérapie chez les patients n'ayant pas bien répondu aux ARMM non biologiques ou biologiques[c]		**Patients n'ayant pas bien répondu au MTX[d]**		**Patients n'ayant pas bien répondu à un inhibiteur du TNF[e]**	
	Étude I		**Étude IV**		**Étude V**	
N[a]	PBO 122	XELJANZ 5 mg deux fois par jour 243	PBO + MTX 160	XELJANZ 5 mg deux fois par jour +MTX 321	PBO + MTX 132	XELJANZ 5 mg deux fois par jour +MTX 133
ACR20 Mois 3 Mois 6	 26% SO[b]	 59% 69%	 27% 25%	 55% 50%	 24% S/O	 41% 51%
ACR50 Mois 3 Mois 6	 12% SO	 31% 42%	 8% 9%	 29% 32%	 8% S/O	 26% 37%
ACR70 Mois 3 Mois 6	 6% SO	 15% 22%	 3% 1%	 11% 14%	 2% S/O	 14% 16%

[a] N est le nombre de patients randomisés et traités.
[b] S/O Sans objet, les données pour le traitement par placebo n'étant pas disponibles au-delà de 3 mois dans les études I et V en raison de l'avancement du placebo.
[c] Réponse inadéquate à au moins un ARMM (biologique et non biologique) en raison d'un manque d'efficacité ou en raison de sa toxicité.
[d] Réponse inadéquate au MTX définie comme la présence d'une activité résiduelle de la maladie suffisante pour répondre aux critères d'inclusion.
[e] Réponse inadéquate à au moins un inhibiteur du TNF en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'intolérance.

Dans l'étude RA-IV, une proportion plus grande de patients traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour plus MTX ont obtenu un faible niveau d'activité de la maladie, caractérisé par un DAS28-4(ESR) inférieur à 2,6 à 6 mois, par rapport à ceux traités par MTX seul (tableau 9).

Tableau 9 : Proportion de patients présentant un DAS28-4(ESR) inférieur à 2,6 avec nombre d'articulations actives résiduelles

	Étude IV	
DAS28-4(ESR) inférieur à 2,6	**Placebo + MTX** **160**	**XELJANZ 5 mg deux fois par jour + MTX** **321**
Proportion de répondeurs à 6 mois (n)	1 % (2)	6% (19)
De répondeurs, proportion avec 0 articulation active (n)	50% (1)	42% (8)
Parmi les répondeurs, proportion ayant 1 articulation active (n)	0	5% (1)
De répondeurs, proportion avec 2 articulations actives (n)	0	32% (6)
Parmi les répondeurs, proportion ayant au moins 3 articulations actives (n)	50% (1)	21% (4)

Les résultats des composants des critères de réponse ACR pour l'étude RA-IV sont présentés dans le tableau 10. Des résultats similaires ont été observés pour XELJANZ dans les études RA-I, II, III, V et VI.

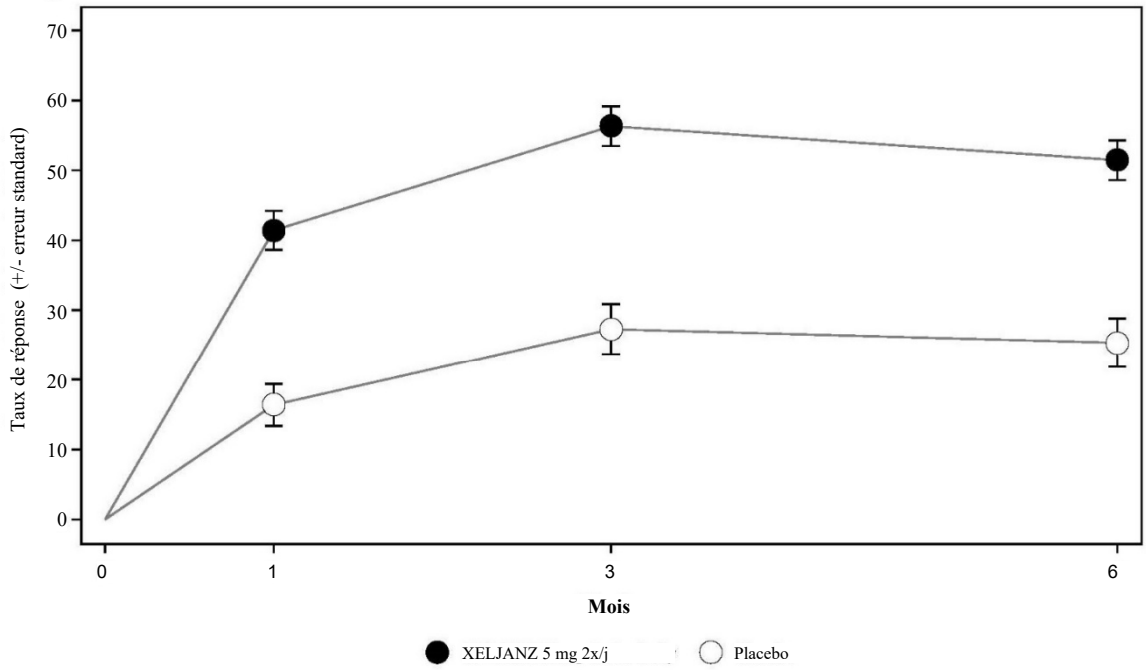
Tableau 10 : Composants de la réponse ACR à 3 mois

	Étude IV			
	XELJANZ 5 mg deux fois par jour + MTX		**Placebo + MTX**	
	N = 321		**N = 160**	
Composant (moyenne) [a]	Début de l'étude	3 mois[a]	Début de l'étude	3 mois[a]
Nombre d'articulations douloureuses (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (13)	18 (14)
Nombre d'articulations gonflées (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (9)	10 (9)
Douleur[b]	58 (23)	34 (23)	55 (24)	47 (24)
Évaluation globale du patient[b]	58 (24)	35 (23)	54 (23)	47 (24)
Index de handicap (HAQ-DI)[c]	1,41 (0.68)	0,99 (0.65)	1,32 (0.67)	1,19 (0.68)
Évaluation globale physique[b]	59 (16)	30 (19)	56 (18)	43 (22)
CRP (mg/l)	15,3 (19.0)	7,1 (19.1)	13,7 (14.9)	14,6 (18.7)

[a]Les données indiquées correspondent à la moyenne (Écart-type) à 3 mois.
[b]Échelle analogique visuelle : 0 = meilleur score, 100 = pire score.
[c]Indice d'invalidité du questionnaire d'évaluation de la santé : 0 = meilleur, 3 = pire ; 20 questions ; catégories : s'habiller et faire sa toilette, se lever, manger, marcher, hygiène, atteinte, saisie et activités.

Le pourcentage de répondeurs ACR20 par visite, dans l'étude RA-IV, est présenté dans la figure 4. Des réponses similaires ont été observées pour XELJANZ dans les études RA-I, II, III, V et VI.

Figure 4 : Pourcentage de répondeurs ACR20 par visite pour l'étude RA-IV



. L'imputation des non-répondeurs a été utilisée. Les patients qui se sont retirés de l'étude ont été comptés comme des échecs, tout comme les patients qui n'ont pas présenté une amélioration d'au moins 20 % du nombre d'articulations au Mois 3.

Réponse radiographique

Deux études ont été menées pour évaluer l'effet de XELJANZ sur les lésions articulaires structurelles. Dans les études RA-IV et RA-VI, la progression des lésions articulaires structurelles a été évaluée par radiographie et exprimée comme variation par rapport au début de l'étude du mTSS et de ses composants, le score d'érosion et le score de pincement de l'interligne articulaire à 6 et 12 mois. La proportion de patients ne présentant pas de progression radiographique (évolution du mTSS inférieure ou égale à 0) a également été évaluée.

Dans l'étude RA-IV, a réduit la progression moyenne des lésions structurelles (non statistiquement significatif), comme présentés dans le tableau 11. Les analyses des scores d'érosion et de pincement de l'interligne articulaire étaient cohérentes avec les résultats généraux.

Dans le groupe placebo plus MTX, 74 % des patients ne présentaient pas de progression radiographique à 6 mois, contre 84 % des patients traités par XELJANZ plus MTX 5 mg deux fois par jour.

Dans l'étude RA-VI, XELJANZ en monothérapie a inhibé la progression des lésions structurelles par rapport au MTX à 6 et 12 mois, comme indiqué dans le tableau 11. Les analyses des scores d'érosion et de pincement de l'interligne articulaire étaient cohérentes avec les résultats généraux.

Dans le groupe MTX, 55 % des patients ne présentaient pas de progression radiographique à 6 mois, contre 73 % des patients traités par XELJANZ plus MTX 5 mg deux fois par jour.

Tableau 11 : Progression radiographique à 6 et 12 mois

	Étude IV

	Placebo N = 139 Moyenne (ET)[a]	XELJANZ 5 mg deux fois par jour N = 277 Moyenne (ET)[a]	XELJANZ 5 mg deux fois par jour Différence moyenne par rapport au placebo[b] (IC)
mTSS[c] Début de l'étude Mois 6	33 (42) 0,5 (2,0)	31 (48) 0,1 (1,7)	- -0,3 (-0,7, 0,0)
	Étude VI		
	MTX **N = 166** **Moyenne (ET)[a]**	**XELJANZ 5 mg deux fois par jour** **N = 346** **Moyenne (ET)[a]**	**XELJANZ 5 mg deux fois par jour** **Différence moyenne par rapport au MTX[b] (IC)**
mTSS[c] Début de l'étude Mois 6 Mois 12	17 (29) 0,8 (2,7) 1,3 (3,7)	20 (40) 0,2 (2,3) 0,4 (3,0)	- -0,7 (-1,0, -0,3) -0,9 (-1,4, -0,4)

[a]ET = écart type
[b]Différence entre les moyennes des moindres carrés de XELJANZ moins placebo ou MTX (IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %)
[c] Les données à 6 mois et 12 mois représentent l'évolution moyenne par rapport à l'inclusion.

Réponse de la fonction physique
Une amélioration de la fonction physique a été mesurée sur l'HAQ-DI. Les patients ayant reçu du XELJANZ 5 mg deux fois par jour ont montré des améliorations plus importantes au niveau de leur fonctionnement physique par rapport à avant le traitement comparé au placebo à 3 mois.

Dans l'étude RA-III, la différence moyenne (IC à 95 %) par rapport au placebo de l'amélioration d'HAQ-DI entre le début de l'étude et le mois 3 était de -0,22 (-0,35, -0,10) chez les patients sous 5 mg de XELJANZ deux fois par jour. Des résultats similaires ont été obtenus dans les études RA-I, II, IV et V. Dans les essais sur 12 mois, les résultats HAQ-DI chez les patients traités par XELJANZ étaient cohérents à 6 et 12 mois.

Autres résultats de santé
L'état de santé général a été évalué à l'aide du questionnaire abrégé SF-36. Dans les études RA-I, IV et V, les patients recevant XELJANZ 5 mg deux fois par jour présentaient une amélioration plus importante par rapport à l'inclusion que le placebo au niveau des scores PCS (composant physique abrégé), MCS (composant mental abrégé) et dans les 8 domaines du SF-36 à 3 mois.

Arthrite psoriasique
Le programme de développement clinique du XELJANZ pour évaluer l'efficacité et la sécurité a compris 2 essais confirmatoires, multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo réalisés sur 816 patients de 18 ans et plus (PsA-I et PsA-II). Si d'autres posologies ont été étudiées, la posologie recommandée de XELJANZ est de 5 mg deux fois par jour. XELJANZ 10 mg deux fois par jour n'est pas recommandé pour le traitement de l'arthrite psoriasique [voir Posologie et mode d'administration]. Tous les patients souffraient d'arthrite psoriasique active depuis au moins 6 mois selon les critères de classification pour l'arthrite psoriasique (CASPAR), avaient au moins 3 articulations

sensibles/douloureuses et au moins 3 articulations gonflées et du psoriasis en plaques actif. Les patients randomisés et traités dans les 2 essais cliniques représentaient différents sous-types d'arthrite psoriasique lors du dépistage, dont < 5 articulations ou une atteinte asymétrique (21 %), ≥ 5 articulations atteintes (90 %), une atteinte de l'articulation interphalangienne distale (IPD) (61 %), de l'arthrite mutilante (8 %) et une spondylite (19 %). L'arthrite psoriasique avait été diagnostiquée chez les patients de ces essais cliniques depuis 7,7 (7,2) ans en moyenne (ET). Lors de l'inclusion, respectivement 80 % et 53 % des patients souffraient d'enthésite et de dactylite. Lors de l'inclusion, tous les patients devaient recevoir un traitement avec une dose stable d'un ARMM non biologique (79 % ont reçu du méthotrexate, 13 % de la sulfasalazine, 7 % du léflunomide, 1 % un autre ARMM non biologique). Dans les deux essais cliniques, les principaux critères d'évaluation ont été la réponse ACR20 et les changements depuis l'inclusion dans le résultat HAQ DI à 3 mois.

L'étude PsA-I a été un essai clinique d'une durée de 12 mois chez 422 patients qui présentaient une réponse inadéquate à un ARMM non biologique (respectivement 67 % et 33 % présentaient des réponses inadéquates à 1 ARMM non biologique et ≥ 2 ARMM non biologiques) et étaient naïfs de traitement par un inhibiteur du TNF. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:2:2:1:1 pour recevoir respectivement du XELJANZ 5 mg deux fois par jour, XELJANZ 10 mg deux fois par jour, de l'adalimumab 40 mg en sous cutané une fois toutes les 2 semaines, une séquence de traitement placebo à XELJANZ 5 mg deux fois par jour ou une séquence de traitement placebo à XELJANZ 10 mg deux fois par jour ; le médicament de l'étude a été ajouté au traitement de fond par DMARD non biologique. Lors de la visite à 3 mois, tous les patients randomisés pour recevoir le traitement par placebo sont passés en aveugle à une dose préétablie de XELJANZ de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. L'étude PsA-I n'a pas été conçue pour démontrer la non-infériorité ou la supériorité sur l'adalimumab.

L'étude PsA-II était un essai clinique de 6 mois sur 394 patients qui présentaient une réponse inadéquate à au moins 1 TNF approuvé (respectivement, 1 inhibiteur du TNF, 2 inhibiteurs du TNF et ≥ 3 inhibiteur du TNF). Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:2:1:1 pour recevoir respectivement du XELJANZ 5 mg deux fois par jour, du XELJANZ 10 mg deux fois par jour, une séquence de traitement placebo à XELJANZ 5 mg deux fois par jour ou une séquence de traitement placebo à XELJANZ 10 mg deux fois par jour ; le médicament de l'étude a été ajouté au traitement de fond par ARMM non biologique. Lors de la visite à 3 mois, tous les patients sous placebo sont passés en aveugle à une dose préétablie de XELJANZ de 5 mg ou 10 mg deux fois par jour, comme dans l'étude PsA-I.

Réponse clinique

À 3 mois, les patients traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour présentaient des taux de réponse plus élevés ($p \leq 0,05$) par rapport au placebo pour ACR20, ACR50 et ACR70 dans l'étude PsA-I et pour ACR20 et ACR50 dans l'étude PsA-II ; les taux de réponses ACR70 étaient également plus élevés pour XELJANZ 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo dans l'étude PsA-II, bien que les différences par rapport au placebo n'étaient pas significatives sur le plan statistique ($p > 0,05$) (Tableaux 12 et 13).

Tableau 12 : Proportion de patients ayant une réponse ACR dans l'étude PsA-I* [patients n'ayant pas bien répondu à un ARMM non biologique (naïfs d'inhibiteurs du TNF)]

Groupe de traitement	Placebo	XELJANZ 5 mg 2 fois par jour	
N[a]	105	107	
	Taux de réponse	Taux de réponse	Différence (%) IC à 95 % par rapport au placebo
Mois 3			
ACR20	33 %	50 %	17,1 (4,1, 30,2)
ACR50	10 %	28 %	18,5 (8,3, 28,7)
ACR70	5 %	17 %	12,1 (3,9, 20,2)

Les patients dont des données étaient manquantes ont été traités comme des non-répondeurs.
[*] Patients qui ont reçu un ARMM non biologique concomitant.
[a] N est le nombre de patients randomisés et traités.

Tableau 13 : Proportion de patients ayant une réponse ACR dans l'étude PsA-II* (patients n'ayant pas bien répondu à un inhibiteur du TNF)

Groupe de traitement	Placebo	XELJANZ 5 mg 2 fois par jour	
N[a]	131	131	
	Taux de réponse	Taux de réponse	Différence (%) IC à 95 % par rapport au placebo
Mois 3			
ACR20	24 %	50 %	26,0 (14,7, 37,2)
ACR50	15 %	30 %	15,3 (5,4, 25,2)
ACR70	10 %	17 %	6,9 (-1,3, 15,1)

Les patients dont des données étaient manquantes ont été traités comme des non-répondeurs.
[*] Patients qui ont reçu un ARMM non biologique concomitant.
[a] N est le nombre de patients randomisés et traités.

Les améliorations par rapport au début de l'étude au niveau des composants des critères de réponse ACR pour les deux études sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Composants de la réponse ACR à l'inclusion et à 3 mois dans les études PsA-I et PsA-II

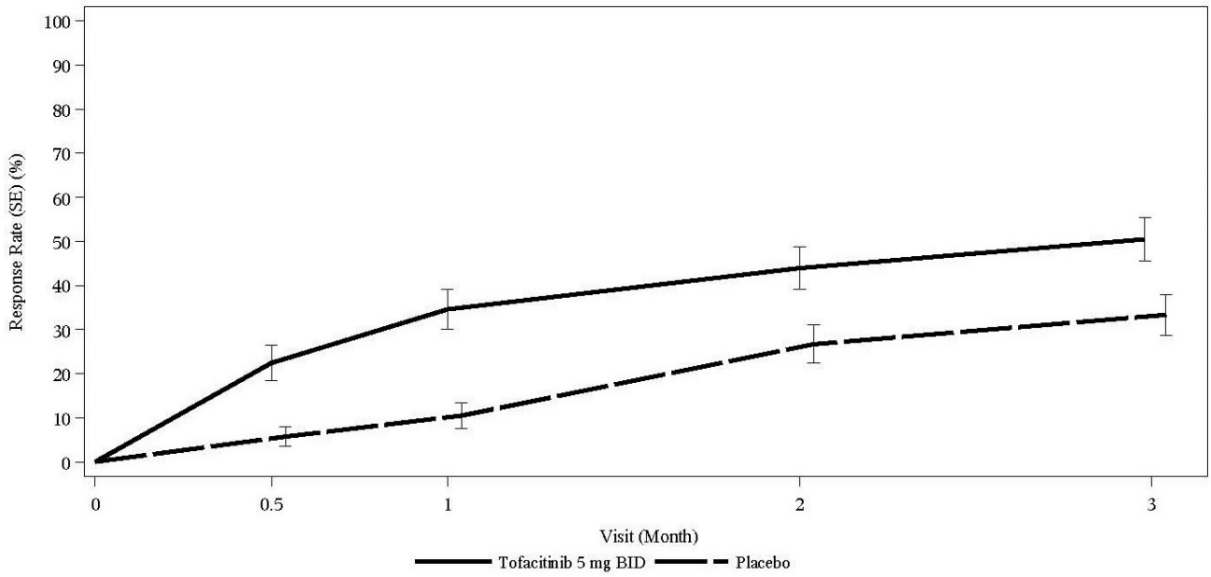
	Patients n'ayant pas bien répondu à un DMARD non biologique (naïfs de l'inhibiteur du TNF)		Patients n'ayant pas bien répondu à un inhibiteur du TNF	
	Étude PsA-I*		Étude PsA-II*	
Groupe de traitement	Placebo	XELJANZ 5 mg 2 fois par jour	Placebo	XELJANZ 5 mg 2 fois par jour
N au début de l'étude	105	107	131	131
Composant ACR[a]				
Nombre d'articulations sensibles/douloureuses (0-68)				
Début de l'étude	20,6	20,5	19,8	20,5
Mois 3	14,6	12,2	15,1	11,5
Nombre d'articulations gonflées (0-66)				

Début de l'étude Mois 3	11,5 7,1	12,9 6,3	10,5 7,7	12,1 4,8
Évaluation de la douleur arthritique[b] par le patient Début de l'étude Mois 3	 53,2 44,7	 55,7 34,7	 54,9 48,0	 56,4 36,1
Évaluation globale de l'arthrite[b] par le patient Début de l'étude Mois 3	 53,9 44,4	 54,7 35,5	 55,8 49,2	 57,4 36,9
HAQ-DI[c] Début de l'étude Mois 3	 1,11 0,95	 1,16 0,81	 1,25 1,09	 1,26 0,88
Évaluation globale de l'arthrite[b] par le médecin Début de l'étude Mois 3	 53,8 35,4	 54,6 29,5	 53,7 36,4	 53,5 27,0
CRP (mg/l) Début de l'étude Mois 3	 10,4 8,6	 10,5 4,0	 12,1 11,4	 13,8 7,7

[*] Patients qui ont reçu un ARMM non biologique concomitant.
[a] Les données indiquées représentent les valeurs moyennes au début de l'étude et à 3 mois.
[b] Échelle visuelle analogique (EVA) : 0 = meilleur score, 100 = pire score.
[c] HAQ-DI = Indice d'invalidité du questionnaire d'évaluation de la santé (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) : 0 = meilleur, 3 = pire ; 20 questions ; catégories : s'habiller et faire sa toilette, se lever, manger, marcher, hygiène, atteinte, saisie et activités.

Le pourcentage de répondeurs ACR20 par visite pour l'étude PsA-I est présenté dans la Figure 5. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude PsA-II. Dans les deux études, une amélioration au niveau de la réponse ACR20 au XELJANZ a été observée à la première visite après l'inclusion (Semaine 2).

Figure 5 : Pourcentage de répondeurs ACR20 par visite jusqu'à 3 mois dans l'étude PsA-I*



BID = 2 fois par jour ; SE = erreur type
Les patients dont des données étaient manquantes ont été traités comme des non-répondeurs.
* Patients qui ont reçu un ARMM non biologique concomitant.

Chez les patients souffrant d'arthrite psoriasique active, des preuves du bénéfice sur l'enthésite et la dactylite ont été observées avec le traitement par XELJANZ.

Fonction physique
Une amélioration de la fonction physique a été mesurée sur l'HAQ-DI. Les patients ayant reçu du XELJANZ 5 mg deux fois par jour ont montré des améliorations considérablement plus importantes ($p \leq 0,05$) au niveau de leur fonctionnement physique par rapport à l'inclusion comparé au placebo à 3 mois (Tableau 15).

Tableau 15 : Changement par rapport à l'inclusion au niveau du HAQ-DI dans les études PsA-I et PsA-II

	Changement au niveau de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion dans le HAQ-DI à 3 mois			
	Patients n'ayant pas bien répondu à un ARMM non biologique[b] (naïfs de l'inhibiteur du TNF)		**Patients n'ayant pas bien répondu à un inhibiteur du TNF[c]**	
	Étude RP-I*		**Étude RP-II***	
Groupe de traitement	Placebo	XELJANZ 5 mg 2 fois par jour	Placebo	XELJANZ 5 mg 2 fois par jour
N[a]	104	107	131	129
Changement de moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-0,18	-0,35	-0,14	-0,39
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	-	-0,17 (-0,29, -0,05)	-	-0,25 (-0,38, -0,13)

[*] Patients qui ont reçu un ARMM non biologique concomitant.
[a] N est le nombre total de patients dans l'analyse statistique.
[b] Réponse inadéquate à au moins un ARMM non biologique en raison d'un manque d'efficacité et/ou d'intolérabilité.
[c] Réponse inadéquate à au moins un inhibiteur du TNF en raison d'un manque d'efficacité ou d'intolérabilité.

Dans l'étude PsA-I, le taux de répondeurs du HAQ-DI (réponse définie comme ayant une amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 0,35) à 3 mois était de 53 % chez les patients ayant reçu du XELJANZ 5 mg deux fois par jour et de 31 % chez les patients ayant reçu un placebo. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude PsA-II.

Autres résultats de santé
L'état de santé général a été évalué à l'aide du questionnaire abrégé SF-36. Dans les études PsA-I et PsA-II, les patients recevant XELJANZ 5 mg deux fois par jour présentaient une amélioration plus importante par rapport à l'inclusion que le placebo au niveau des scores PCS (composant physique abrégé) mais pas au niveau des scores MCS (composant mental abrégé) à 3 mois. Les patients recevant XELJANZ 5 mg deux fois par jour ont signalé systématiquement une amélioration plus importante par rapport au placebo dans les domaines de la fonction physique, de la douleur physique, de la vitalité et de la fonction sociale, mais pas au niveau du rôle physique, de la santé générale, du rôle émotionnel ou de la santé mentale.

Réponse radiographique
L'effet du traitement sur l'inhibition de la progression radiographique dans l'arthrite psoriasique n'a pas pu être établi à partir des résultats de l'étude PsA-I.

Rectocolite hémorragique

Essais d'induction (étude UC-I [NCT01465763] et étude UC-II [NCT01458951])
Lors de deux essais d'induction identiques (UC-I et UC-II), 1139 patients ont été randomisés (respectivement 598 et 541 patients) pour recevoir du XELJANZ 10 mg deux fois par jour ou un placebo avec un rapport de répartition de 4:1. Ces essais incluaient des patients présentant une RCH active modérée à sévère (score de Mayo de 6 à 12, avec un sous-score endoscopique d'au moins 2 et un sous-score de saignements rectaux d'au moins 1) et pour lesquels au moins un des traitements suivants avait échoué ou avait provoqué une intolérance : corticostéroïdes oraux ou intraveineux, azathioprine, 6-MP (6-

mercaptopurine) ou inhibiteur du TNF. XELJANZ est indiqué chez les patients présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs inhibiteurs du TNF [voir Indications thérapeutiques].

L'activité de la maladie a été évaluée à l'aide du score de Mayo (0 à 12), qui comprend quatre sous-scores (0 à 3 pour chaque sous-score) : fréquence des selles, saignements rectaux, conclusions de l'endoscopie et appréciation globale du médecin. Un sous-score endoscopique de 2 se définit par un érythème marqué, un motif vasculaire absent, une friabilité et des lésions ; un sous-score endoscopique de 3 se définit par des saignements spontanés et des ulcérations.

Les patients ont été autorisés à prendre des doses régulières d'aminosalicylés par voie orale et de corticostéroïdes (prednisone à une dose quotidienne pouvant atteindre l'équivalent de 25 mg). La prise concomitante d'immunosuppresseurs (immunomodulateurs par voie orale ou traitements biologiques) était interdite pour les patients RCH pendant ces études.

Pour un total de respectivement 52 %, 73 % et 72 % des patients, les inhibiteurs du TNF avaient échoué ou provoqué une intolérance par le passé (51 % dans l'étude UC-I et 52 % dans l'étude UC-II), ainsi que les corticostéroïdes (75 % dans l'étude UC-I et 71 % dans l'étude UC-II) ou les immunosuppresseurs (74 % dans l'étude UC-I et 70 % dans l'étude UC-II).

Les corticostéroïdes par voie orale ont été reçus comme traitement concomitant de la RCH par 47 % des patients (45 % dans l'étude UC-I et 48 % dans l'étude UC-II) et 71 % recevaient parallèlement des aminosalicylés comme traitement de la RCH (71 % dans l'étude UC-I, et 72 % dans l'étude UC-II). Les caractéristiques cliniques des valeurs initiales étaient en général similaires entre les patients traités par XELJANZ et les patients recevant un placebo.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude UC-I et de l'étude UC-II était la proportion de patients en rémission à la semaine 8 et le critère d'évaluation secondaire clé était la proportion de patients présentant une amélioration de l'apparence endoscopique de la muqueuse à la semaine 8.

Les résultats d'efficacité de l'étude UC-I et de l'étude UC-II, fondés sur les résultats endoscopiques analysés de manière centralisée, sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Proportion de patients remplissant les critères d'évaluation primaires et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité clé à la semaine 8 (étude d'induction UC-I et UC-II, lecture de l'endoscopie centralisée)

Étude UC-II			
Critère d'évaluation	**Placebo**	**XELJANZ 10 mg 2 fois par jour**	**Différence du traitement par rapport au placebo (IC à 95 %)**
Rémission à la semaine 8[a]			
Population totale	N = 122 8 %	N = 476 18 %	10 %* (4,3, 16,3)
Avec antécédent d'échec de l'inhibiteur du TNF[b]	N = 64 2 %	N = 243 11 %	
Sans antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[c]	N = 58 16 %	N = 233 26 %	

Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 84			
Population totale	N = 122 16 %	N = 476 31 %	16 %** (8,1, 23,4)
Avec antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[b]	N = 64 6%	N = 243 23%	
Sans antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[c]	N = 58 26 %	N = 233 40 %	
Étude UC-II			
Critère d'évaluation	**Placebo**	**XELJANZ 10 mg 2 fois par jour**	**Différence du traitement (IC à 95 %)**
Rémission à la semaine 8[a]			
Population totale	N = 112 4 %	N = 429 17 %	13 %** (8,1, 17,9)
Avec antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[b]	N = 60 0 %	N = 222 12 %	
Sans antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[c]	N = 52 8 %	N = 207 22 %	
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 8[d]			
Population totale	N = 112 12 %	N-429 28 %	17 %** (9,5, 24,1)
Avec antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[b]	N = 60 7 %	N = 222 22 %	
Sans antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[c]	N = 52 17 %	N = 207 36 %	

* Valeur p < 0,01, ** Valeur p < 0,001.
IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients participant à la série d'analyses ; TNF = facteur de nécrose tumorale
[a] La rémission était définie par une rémission clinique (un score de Mayo inférieur ou égal à 2 sans aucun sous-score individuel supérieur à 1) et un sous-score de saignement rectal égal à 0.
[b] Dans ce programme, les antécédents d'échec des inhibiteurs du TNF étaient définis par une réponse inadaptée, une perte de réponse ou une intolérance au traitement par inhibiteurs du TNF.
[c] Un ou plusieurs traitements classiques n'ont pas fonctionné chez les patients de ce groupe (corticostéroïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine). Toutefois, ces patients ne présentaient pas d'antécédents d'échec d'un traitement par inhibiteurs du TNF.
[d] L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie par un sous-score endoscopique de Mayo égal à 0 (maladie inactive ou courante) ou 1 (érythème, vascularisation diminuée).

Réponse clinique à la semaine 8
La réponse clinique était définie par une diminution de la valeur initiale du score de Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 % associée à une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 point ou un score absolu de saignement rectal égal à 0 ou 1.

Une réponse clinique a été observée chez 60 % des patients traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour contre 33 % des patients sous placebo lors de l'étude UC-I. Elle était de 55 % et de 29 % respectivement lors de l'étude UC-II.

Normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 8
La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie par un sous-score endoscopique de Mayo égal à 0. Elle a été observée chez 7 % des patients traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour contre 2 % des patients sous placebo lors des études UC-I et UC-II.

Saignement rectal et fréquence des selles
Dès la semaine 2, des diminutions des sous-scores de saignement rectal et de fréquence des selles ont été observées chez les patients sous XELJANZ.

Étude d'entretien (Étude UC-III [NCT01458574])
Pour l'étude UC-III, un total de 593 patients ayant participé aux études d'induction (UC-I ou UC-II) et présenté une réponse clinique ont été randomisés à nouveau avec un rapport d'assignation de traitement 1:1:1 à XELJANZ 5 mg deux fois par jour, à XELJANZ 10 mg deux fois par jour ou à la prise d'un placebo pendant 52 semaines. XELJANZ 5 mg deux fois par jour est la posologie recommandée pour le traitement d'entretien; l'utilisation de XELJANZ 10 mg deux fois par jour au-delà de l'induction doit être limitée à ceux qui présentent une perte de réponse et être utilisée pendant la durée la plus courte [voir Posologie et mode d'administration]. Comme lors des études d'induction, les patients ont pu prendre une dose stable d'aminosalicylés par voie orale. Cependant, chez les patients traités par des corticostéroïdes au moment de leur intégration dans l'étude, il était nécessaire de diminuer les doses. La prise concomitante d'immunosuppresseurs (immunomodulateurs par voie orale ou traitements biologiques) était interdite.

Au début de l'étude UC-III :

- 179 patients (30 %) étaient en rémission ;
- 289 patients (49 %) prenaient des corticostéroïdes par voie orale ;
- la prise de traitement par inhibiteurs du TNF, de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs a échoué ou provoqué des intolérances chez respectivement 265 patients (45 %), 445 patients (75 %) et 413 patients (70 %).

Le premier critère d'évaluation était la proportion de patients en rémission à la semaine 52. On comptait 2 critères d'évaluation secondaires clés : la proportion de patients présentant une amélioration de l'aspect endoscopique à la semaine 52 et la proportion de patients présentant une rémission durable sans prise de corticostéroïdes à la semaine 24 et à la semaine 52 parmi les patients en rémission au début de l'étude UC-III.

Les résultats d'efficacité de l'étude UC-III se basant sur les résultats de la lecture de l'endoscopie centralisée sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Proportion de patients remplissant les critères d'évaluation primaires et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité clé pendant l'étude d'entretien UC-III (lecture de l'endoscopie centralisée)

				Différence du traitement par rapport au placebo (IC à 95 %)	
Critère d'évaluation	**Placebo**	**XELJANZ 5 mg 2 fois par jour**	**XELJANZ 10 mg 2 fois par jour**	**XELJANZ 5 mg 2 fois par jour**	**XELJANZ 10 mg 2 fois par jour**
Rémission à la semaine 52[a]					
Population totale	N = 198 11 %	N = 198 34 %	N = 197 41 %	23 %* (15,3, 31.2)	30 %* (21,4, 37,6)
Avec antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[b]	N = 89 11 %	N = 83 24 %	N = 93 37 %		
Sans antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[c]	N = 109 11 %	N = 115 42 %	N = 104 44 %		
Amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse à la semaine 52[d]					
Population totale	N = 198 13 %	N = 198 37 %	N = 197 46 %	24 %* (16.0, 32.5)	33 %* (24.2, 41.0)
Avec antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[b]	N = 89 12 %	N = 83 30 %	N = 93 40 %		
Sans antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[c]	N = 109 14 %	N = 115 43 %	N = 104 51 %		
Rémission durable sans prise de corticostéroïdes aux semaines 24 et 52 chez les patients en rémission au début de l'étudee					
Population totale	N = 59 5 %	N = 65 35 %	N = 55 47 %	30 %* (17,4, 43.2)	42 %* (27,9, 56,5)
Avec antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[b]	N = 21 5 %	N = 18 22 %	N = 18 39 %		
Sans antécédent d'échec des inhibiteurs du TNF[c]	N = 38 5 %	N = 47 40 %	N = 37 51 %		

				Différence du traitement par rapport au placebo (IC à 95 %)	
Critère d'évaluation	**Placebo**	**XELJANZ 5 mg 2 fois par jour**	**XELJANZ 10 mg 2 fois par jour**	**XELJANZ 5 mg 2 fois par jour**	**XELJANZ 10 mg 2 fois par jour**

* Valeur p <0,0001.
IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients participant à la série d'analyses, TNF = facteur de nécrose tumorale
[a] La rémission était définie par une rémission clinique (un score de Mayo inférieur ou égal à 2 sans aucun sous-score individuel supérieur à 1) et un sous-score de saignement rectal égal à 0.
[b] Dans ce programme, les antécédents d'échec des inhibiteurs du TNF étaient définis par une réponse inadaptée, une perte de réponse ou une intolérance au traitement par inhibiteurs du TNF.
[c] Un ou plusieurs traitements classiques n'ont pas fonctionné chez les patients de ce groupe (corticostéroïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine). Toutefois, ces patients ne présentent pas d'antécédents d'échec d'un traitement par inhibiteurs du TNF.
[d] L'amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie par un sous-score endoscopique de Mayo égal à 0 (maladie inactive ou courante) ou 1 (érythème, vascularisation diminuée).
[e] La rémission durable sans prise de corticostéroïde était définie comme une rémission sans prise de corticostéroïdes dans les 4 semaines précédant la visite des semaines 24 et 52.

Maintien de la réponse clinique
Le maintien de la réponse clinique était défini par une proportion de patients qui correspondait à la définition de la réponse clinique (une diminution de la valeur initiale du score de Mayo de l'étude d'induction ≥ 3 points et ≥ 30 % associée à une diminution du sous-score de saignement rectal ≥ 1 point ou à un sous-score de saignement rectal égal à 0 ou 1 [UC-I, UC-II]) au début et à la semaine 52 de l'étude UC-III.

Le maintien de la réponse clinique a été observé chez 52 % des patients du groupe traité par XELJANZ 5 mg deux fois par jour et chez 62 % des patients du groupe traité par XELJANZ 10 mg deux fois par jour contre 20 % des patients sous placebo.

Maintien de la rémission (chez les patients en rémission au début de l'étude)
Parmi les 179 patients en rémission au début de l'étude UC-III (N = 59 pour les patients sous placebo, N = 65 pour les patients traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour, N = 55 pour les patients traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour), un maintien de la rémission a été observé à la semaine 52 chez 46 % des patients du groupe traité par XELJANZ 5 mg deux fois par jour et chez 56 % de ceux du groupe traité par XELJANZ 10 mg deux fois par jour en comparaison aux 10 % des patients sous placebo.

Normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse
La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie par un sous-score endoscopique de Mayo égal à 0. Elle a été observée à la semaine 52 chez 15 % des patients traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour en comparaison aux 17 % des patients traités par XELJANZ 10 mg deux fois par jour par rapport à 4 % des patients sous placebo.

<u>Étude d'extension en ouvert (étude UC-IV [NCT01470612])</u>
Lors de l'étude UC-IV, 914 patients ont été traités : 156 ont reçu 5 mg deux fois par jour et 758 ont reçu 10 mg deux fois par jour.

Parmi les 905 patients désignés pour prendre XELJANZ 10 mg deux fois par jour lors des études d'induction de 8 semaines (étude UC-I ou étude UC-II), 322 patients sont allés au bout de ces études,

mais n'ont pas présenté de réponse clinique. Parmi ces 322 patients, 291 ont continué de prendre leur traitement par XELJANZ 10 mg deux fois par jour (non aveugle) et ont pu fournir des données disponibles après 8 semaines supplémentaires de participation à l'étude UC-IV. Après 8 semaines supplémentaires (soit un total de 16 semaines de traitement), 148 patients présentaient une réponse clinique et 25 étaient en rémission (selon lecture de l'endoscopie centralisée). Parmi ces 143 patients ayant présenté une réponse clinique à la semaine 16 et ayant fourni des données disponibles à la semaine 52, 66 sont parvenus au stade de rémission (selon la lecture de l'endoscopie centralisée) après avoir pris le traitement par XELJANZ 10 mg deux fois par jour pendant 52 semaines.

Étude de sécurité

Un essai en ouvert randomisé (étude de sécurité sur la PR 1 ; NCT02092467) a été mené en vue d'évaluer la sécurité de XELJANZ à deux doses, 5 mg deux fois par jour (N = 1 455) et 10 mg deux fois par jour (N = 1 456), par rapport au comparateur inhibiteur du TNF (N = 1 451) chez des patients atteints de PR âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Les co-critères d'évaluation principaux étaient les EICM adjudiqués (définis comme le décès cardiovasculaire, l'IM non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal) et les tumeurs malignes adjudiquées (hors cancer de la peau non mélanomateux) ; l'étude a été conçue de manière à exclure une marge de risque préspécifiée de 1,8 pour le rapport de risque des posologies combinées de XELJANZ par rapport au comparateur inhibiteur du TNF pour chaque co-critère d'évaluation principal. Un comité indépendant a procédé à une évaluation en aveugle des co-critères d'évaluation principaux selon des critères prédéfinis (adjudication). L'étude était axée sur les événements et les patients ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à ce qu'un nombre suffisant d'événements de résultat principal soit accumulé. Les autres critères d'évaluation comprenaient la mortalité, les infections graves et les événements thromboemboliques. La durée médiane du suivi de l'étude était de 4,0 ans.

L'âge moyen de la population était de 61 ans (intervalle : 50 à 88 ans). La plupart des patients étaient de sexe féminin (78 %) et de race blanche (77 %). Les patients avaient fait l'objet d'un diagnostic de PR depuis 10 ans en moyenne, et le nombre médian d'articulations gonflées et sensibles était de 11 et 15, respectivement. Les facteurs de risque cardiovasculaire comprenaient le tabagisme (actuel ou passé) (48 %), l'hypertension (66 %), une lipoprotéine de haute densité < 40 mg/dl (12 %), le diabète sucré (17 %), des antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée (15 %), une maladie extra-articulaire associée à la PR (37 %) et des antécédents de maladie coronarienne (11 %).

Le critère de non-infériorité n'a pas été respecté pour la comparaison principale entre les doses combinées de tofacitinib et les inhibiteurs du TNF, car la limite supérieure de l'IC à 95 % dépassait le critère de non-infériorité pré-spécifié de 1,8 (pour les EICM, la limite supérieure de l'IC à 95 % était de 1,94 ; pour les tumeurs malignes hors CPNM, la limite supérieure de l'IC à 95 % était de 2,09).

Le tableau 18 présente les résultats de l'étude pour chacun des co-critères d'évaluation principaux et pour les autres critères d'évaluation. Il y a eu une augmentation du risque de décès, d'EICM, de tumeurs malignes, d'infections graves et d'événements thromboemboliques associés aux deux doses de XELJANZ.

Tableau 18 : Résultats de l'étude de sécurité sur la PR 1

Critère d'évaluation	XELJANZ 5 mg deux fois par jour N = 1 455 PA = 5 490	XELJANZ 10 mg deux fois par jour N = 1 456 PA = 5 298	Inhibiteur du TNF N = 1 451 PA = 5 468
EICM, n [TI] RR (IC à 95 %)*	50 [0,91] 1,16 (0,77 ; 1,74)	59 [1,11] 1,41 (0,95 ; 2,10)	43 [0,79]
IM,† n [TI] RR (IC à 95 %)*	20 [0,36] 1,81 (0,87 ; 3,79)	21 [0,39] 1,97 (0,95 ; 4,09)	11 [0,20]
Accident vasculaire cérébral,† n [TI] RR (IC à 95 %)*	18 [0,33] 0,89 (0,47 ; 1,69)	21 [0,39] 1,08 (0,59 ; 2,00)	20 [0,36]
Décès cardiovasculaire, n [TI] RR (IC à 95 %)*	18 [0,32] 1,20 (0,60 ; 2,37)	25 [0,47] 1,71 (0,90 ; 3,24)	15 [0,27]
Tumeurs malignes hors CPNM, n [TI] RR (IC à 95 %)*	62 [1,13] 1,47 (1,00 ; 2,18)	60 [1,13] 1,48 (1,00 ; 2,19)	42 [0,77]
Tumeurs malignes hors CPNM (chez les fumeurs actuels et les anciens fumeurs)††	41 [1,53]	48 [1,91]	25 [0,99]
RR (IC à 95 %)*	1,55 (0,94 ; 2,55)	1,94 (1,19 ; 3,14)	
Décès toutes causes confondues RR (IC à 95 %)*	49 [0,88] 1,29 (0,84 ; 1,96)	66 [1,23] 1,79 (1,20 ; 2,66)	38 [0,69]
Infections graves RR (IC à 95 %)*	155 [2,95] 1,17 (0,93 ; 1,47)	184 [3,65] 1,44 (1,15 ; 1,80)	133 [2,52]
TVP RR (IC à 95 %)*	12 [0,22] 1,33 (0,56 ; 3,15)	15 [0,28] 1,72 (0,75 ; 3,92)	9 [0,16]
EP RR (IC à 95 %)*	10 [0,18] 3,32 (0,91 ; 12,08)	26 [0,49] 8,95 (2,71 ; 29,56)	3 [0,05]
TEV RR (IC à 95 %)*	18 [0,33] 1,50 (0,72 ; 3,10)	36 [0,68] 3,10 (1,61 ; 5,96)	12 [0,22]
TEA RR (IC à 95 %)*	51 [0,93] 1,13 (0,76 ; 1,69)	55 [1,04] 1,26 (0,85 ; 1,87)	45 [0,83]
TE RR (IC à 95 %)*	67 [1,23] 1,19 (0,84 ; 1,70)	86 [1,65] 1,60 (1,14 ; 2,23)	56 [1,03]

Remarque : XELJANZ 10 mg deux fois par jour a été arrêté par le comité de surveillance des données en raison de problèmes de sécurité, et les patients en cours de traitement sont passés de XELJANZ 10 mg à XELJANZ 5 mg. La colonne « XELJANZ 10 mg deux fois par jour » comprend tous les événements et le suivi des patients randomisés pour recevoir XELJANZ 10 mg deux fois par jour. Une posologie de 10 mg de XELJANZ deux fois par jour n'est pas recommandée pour le traitement de la PR ou PsA *[voir Posologie et mode d'administration]*.
N indique le nombre de patients ; n indique le nombre de patients présentant des événements.
TI indique le taux d'incidence pour 100 personnes-années (PA).
† IM et Accident vasculaire cérébral incluent les événements fatals et non fatals.
†† Les données et les analyses relatives aux tumeurs malignes hors CPNM pour les fumeurs et les ex-fumeurs sont incluses. 720 fumeurs et ex-fumeurs ont été randomisés pour recevoir XELJANZ 5 mg, 704 pour recevoir XELJANZ 10 mg et 679 pour recevoir des inhibiteurs du TNF.
* RR (IC à 95 %) pour XELJANZ *vs* inhibiteur du TNF (modèle univarié de risque proportionnel de Cox).
CPNM : cancer de la peau non mélanomateux ; EICM : événements indésirables cardiovasculaires majeurs ; RR : rapport de risque ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; TEV : thromboembolie veineuse, première occurrence d'une TEV, définie comme la combinaison d'une TVP adjudiquée et d'une EP adjudiquée ; TEA : thromboembolie artérielle ; TE : thromboembolie, première occurrence d'une TE, définie comme la combinaison d'une TEV adjudiquée et d'une TEA non adjudiquée.

Les lymphomes et les cancers du poumon, qui constituent un sous-ensemble de toutes les tumeurs malignes dans l'étude de sécurité sur la PR 1, ont été observés à un taux plus élevé chez les patients traités par XELJANZ 5 mg deux fois par jour et XELJANZ 10 mg deux fois par jour par rapport à ceux

traités par des inhibiteurs du TNF. Un lymphome a été rapporté chez 4 patients recevant XELJANZ 5 mg deux fois par jour, 6 patients recevant XELJANZ 10 mg deux fois par jour et 1 patient recevant des inhibiteurs du TNF (taux d'incidence [TI] de 0,07, 0,11 et 0,02 pour 100 patients-années, respectivement). Parmi les fumeurs et les anciens fumeurs, un cancer du poumon a été rapporté chez 13 patients recevant XELJANZ 5 mg deux fois par jour, 15 patients recevant XELJANZ 10 mg deux fois par jour et 7 patients recevant des inhibiteurs du TNF (TI de 0,48, 0,59 et 0,27 pour 100 années-patients, respectivement).

Une posologie de 10 mg de XELJANZ deux fois par jour n'est pas recommandée pour le traitement de la PR ou PsA *[voir Posologie et mode d'administration]*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 List d'excipients :

Cellulose microcristalline, lactose monohydrate, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, HPMC 2910/Hypromellose 6cP, dioxyde de titane, macrogol/PEG3350 et triacétine.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver XELJANZ entre 20 °C et 25 °C.

Ne pas reconditionner.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD contenant 60 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

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

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

PF PRISM C.V C/O PFIZER NETHERLANDS
Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den Ijssel,
Westlaan,
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

20473011H

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

Date de la première autorisation : 29/11/2018

Date du dernier renouvellement : 29/11/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mai 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A
Médicament soumis à prescription médicale.

INFORMATIONS ET CONSEILS DESTINÉS AU PATIENT

Inviter le patient à lire la notice de l'utilisateur.

Infections graves
Informer les patients que XELJANZ peut réduire la capacité de leur système immunitaire à combattre les infections. Indiquer aux patients de ne pas débuter le traitement par XELJANZ en présence d'une infection active. Inviter les patients à contacter leur médecin immédiatement si des symptômes évoquant

une infection apparaissent pendant le traitement afin de s'assurer d'une évaluation rapide et d'un traitement approprié *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Informer le patient de l'augmentation du risque d'herpès zoster, parfois sévère, chez les patients traités par XELJANZ *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Tumeurs malignes et trouble lymphoprolifératif
Informer les patients que XELJANZ peut majorer le risque de certains cancers, et que des cas de lymphome ou autres cancers ont été observés chez des patients prenant XELJANZ. Inviter les patients à contacter leur médecin s'ils ont déjà eu un cancer *[voir Mises en garde et précautions d'emploi].*

Événements indésirables cardiovasculaires majeurs
Informer les patients que XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ solution orale peut majorer le risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) définis comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral et un décès cardiovasculaire. Inviter tous les patients, en particulier les fumeurs actuels ou les anciens fumeurs ou les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, à être attentifs à l'apparition de signes et symptômes d'événements cardiovasculaires [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)].

Thromboses
Conseiller aux patients de cesser de prendre XELJANZ et d'appeler immédiatement leur médecin s'ils présentent des symptômes de thrombose (essoufflement soudain, douleur thoracique aggravée par la respiration, œdème de la jambe ou du bras, douleur ou sensibilité au niveau des jambes, rougeur ou décoloration de la peau de la jambe ou du bras affecté) [voir Mises en garde et précautions d'emploi].

Hypersensibilité
Recommander aux patients d'interrompre le traitement par XELJANZ et d'appeler immédiatement leur médecin s'ils présentent des symptômes de réactions allergiques lors de la prise de XELJANZ *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Informations importantes sur les anomalies de laboratoire
Informer les patients que XELJANZ peut affecter certains résultats d'analyses biologiques et que des prises de sang sont requises avant et pendant le traitement par XELJANZ *[voir Mises en garde et précautions d'emploi]*.

Grossesse
Indiquer aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer les risques éventuels pour le fœtus. Inviter les femmes à informer le médecin qui leur a prescrit ce médicament en cas de grossesse suspectée ou avérée. Informer les patientes que Pfizer dispose d'un registre destiné aux femmes enceintes ayant pris XELJANZ pendant leur grossesse.

Allaitement
Il est déconseillé aux femmes d'allaiter pendant le traitement par XELJANZ, et ce, au moins 18 heures après la dernière prise de XELJANZ *[voir Fertilité, grossesse et allaitement]*.

Infertilité
Indiquer aux femmes en âge de procréer que XELJANZ peut avoir des conséquences sur la fertilité *[voir Fertilité, grossesse et allaitement, Données de sécurité préclinique*]. On ignore si ces effets sont réversibles.