

XELJANZ
TOFACITINIB
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta profesional

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de XELJANZ contiene:

| | |
|----------------------------|------------|
| Tofacitinib (como citrato) | 5 mg |
| Celulosa microcristalina | 122.615 mg |
| Lactosa monohidrato | 61.307 mg |
| Croscarmelosa sódica | 6.0 mg |
| Estearato de magnesio | 2.0 mg |
| Opadry II blanco | 6.0 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

XELJANZ es la sal de citrato de tofacitinib, inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés).
Código ATC: L04AA29

ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS MORTALIDAD, TUMORES MALIGNOS y TROMBOSIS

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con XELJANZ poseen un alto riesgo de presentar infecciones que puedan requerir hospitalización o producir la muerte (*ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*). La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

Si se presenta una infección seria, suspender XELJANZ hasta que se controle la infección.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Antes de usar XELJANZ y durante el tratamiento, realizar una prueba por tuberculosis latente y si es positiva, iniciar un tratamiento para la tuberculosis antes de XELJANZ.
- Infecciones fúngicas invasivas, incluso criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.
- Infecciones bacterianas, virales (incluyendo Herpes zoster) y de otro tipo debido a patógenos oportunistas.

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ antes de emplearlo en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ, incluso por el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado de la prueba por tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento (*ver Advertencias y Precauciones*)

MORTALIDAD

Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita de origen CV, en comparación con los tratados con XELJANZ 5 mg administrado dos veces al día o bloqueadores de TNF en un amplio estudio de seguridad posterior a la comercialización (*ver Advertencias y precauciones*).

TUMORES MALIGNOS

Se han observado linfoma y otros tumores malignos en pacientes tratados con XELJANZ. Se ha observado trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en un porcentaje elevado de pacientes con trasplante renal tratados con XELJANZ y medicamentos inmunosupresores concomitantes (*ver Advertencias y Precauciones*).

TROMBOSIS

Ha ocurrido trombosis; incluida la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda y la trombosis arterial; en pacientes tratados con XELJANZ y otros inhibidores de la kinasa Janus, utilizados para tratar condiciones inflamatorias. Se ha observado un aumento de la incidencia de estos eventos en los pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo CV tratado con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con XELJANZ 5 mg dos veces al día o bloqueadores de TNF en un estudio amplio de seguridad posterior a la comercialización. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Evite XELJANZ en pacientes de riesgo. Suspenda XELJANZ y evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis (*ver Advertencias y precauciones*)

Para pacientes con colitis ulcerosa, use XELJANZ a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr y mantener la respuesta terapéutica (*ver Posología y Modo de Administración*)

INDICACIONES

Artritis Reumatoidea (AR)

XELJANZ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato. Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

Limitaciones de uso

No se recomienda la administración de XELJANZ en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina

Artritis Psoriásica APs

XELJANZ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Limitaciones de uso

No se recomienda la administración de XELJANZ en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Colitis Ulcerosa (CU)

XELJANZ está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada o severa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a los bloqueadores de factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés).

Limitaciones de uso

No se recomienda la administración de XELJANZ en combinación con terapias biológicas o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina para el tratamiento de CU.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

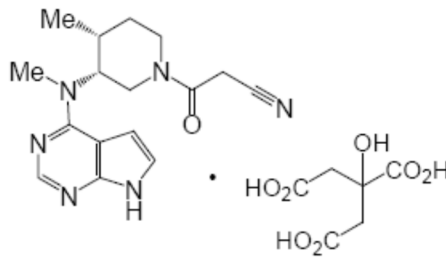
DESCRIPCIÓN

XELJANZ es la sal de citrato de tofacitinib, un inhibidor de las JAK.

El citrato de tofacitinib es un polvo blanco a blanquecino con los siguientes nombres químicos: (3R, 4R)-4-metil-3-(metil-7H-pirolo [2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-β-oxo-1-piperidinapropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1) o, alternativamente, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d] pirimidina-4-il)amino]piperidina-1-il]-3-oxopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).

La solubilidad del citrato de tofacitinib en agua es 2,9 mg/mL.

El citrato de tofacitinib tiene un peso molecular de 504,5 Daltons (o 312,4 Daltons como la base libre de tofacitinib) y una fórmula molecular de $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$. La estructura química del citrato de tofacitinib es:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus quinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citocinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y la función celular inmune. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Tofacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAK, previniendo la fosforilación y activación de los STAT. Las enzimas JAK transmiten citocinas realizando una señalización a través de emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones de JAK2/JAK2 con IC_{50} de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente. Sin embargo, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK para la eficacia terapéutica.

Farmacodinamia

El tratamiento con XELJANZ se asoció con reducciones dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas estimadas que se producen después de aproximadamente 8 a 10 semanas de comenzado el tratamiento. Estos cambios generalmente se resuelven después de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de células B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de estos cambios.

Los niveles totales de IgG, IgM e IgA en suero después de 6 meses de administración en pacientes con artritis reumatoidea fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis. Después del tratamiento de XELJANZ en pacientes con artritis reumatoidea se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) en suero y se mantuvieron a lo largo de toda la administración. Los cambios observados en la CRP con el tratamiento de XELJANZ no cambia completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media farmacocinética.

Se observaron cambios similares en células T, células B y CRP en el suero en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas totales en suero no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

Farmacocinética

Tras la administración oral de XELJANZ, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 0,5 - 1 hora, la vida media de eliminación es de 3 horas y en el rango de dosis terapéutica se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 24 - 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración de dos veces al día.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de XELJANZ luego de múltiples dosis orales administradas

| Parámetro Farmacocinético ^a (CV%) | XELJANZ | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| | 5 mg dos veces al día | 10 mg dos veces al día |
| ABC ₂₄ (ng.hr/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} (horas) | 1,0 (0,5 to 14,0 ^b) | 0,8 (0,5 to 14,0 ^b) |

^a Los valores representan la media geométrica, con excepción de la T_{max}, que se muestra como la mediana (rango)

Abreviaciones: ABC₂₄=área bajo la concentración-tiempo desde el tiempo a a las 24 horas, C_{max}: concentración máxima en plasma, C_{min}=concentración mínima en plasma, T_{max}=tiempo a la C_{max}, CV=coeficiente de variación

^b Los valores más allá de las 12 horas fueron después de la dosis vespertina que se administró 12 horas después de la dosis matutina de XELJANZ dos veces al día.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de tofacitinib es del 74%. La administración concomitante de XELJANZ con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el ABC mientras que la C_{max} se vio reducida en un 32%. En los estudios clínicos, XELJANZ se administró sin importar las comidas (ver Posología y Modo de Administración).

Distribución

Después de administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. La unión de proteínas de tofacitinib es aproximadamente del 40%. Tofacitinib se une principalmente a la albúmina y no parece unirse a α 1-ácido glicoproteína. Tofacitinib se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de depuración de tofacitinib corresponden aproximadamente al 70% de metabolismo hepático y el 30% de excreción renal de la droga madre. El metabolismo de tofacitinib es mediado principalmente por CYP3A4 con menor contribución de CYP2C19. En un estudio realizado en humanos con el fármaco radiomarcado, más del 65% del total de radiactividad circulante correspondió a tofacitinib sin cambios y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula madre.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que las características farmacocinéticas fueron similares entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y CU. El coeficiente de variación (%) en el ABC de tofacitinib fue generalmente similar en los pacientes con las diferentes enfermedades, con un rango de 22% a 34% (Tabla 2).

Tabla 2: Exposición a XELJANZ en poblaciones de pacientes -en dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día

| Parámetros Farmacocinéticos ^a Media Geométrica (CV%) | XELJANZ 5 mg dos veces al día | | | XELJANZ 10 mg dos veces al día |
|---|-------------------------------|---------------------|------------------|--------------------------------|
| | Artritis Reumatoidea | Artritis Psoriásica | Colitis Ulcerosa | Colitis Ulcerosa |
| ABC _{0-24,ss} (ng·h/mL) | 504 (22.0%) | 419 (34.1%) | 423 (22.6%) | 807 (24.6%) |

Abreviaturas: ABC_{0-24,ss} = área bajo la curva de concentración-tiempo de plasma durante 24 horas en estado estacionario; CV = coeficiente de variación.

^a. Parámetros farmacocinéticos estimados en base al análisis farmacocinético poblacional.

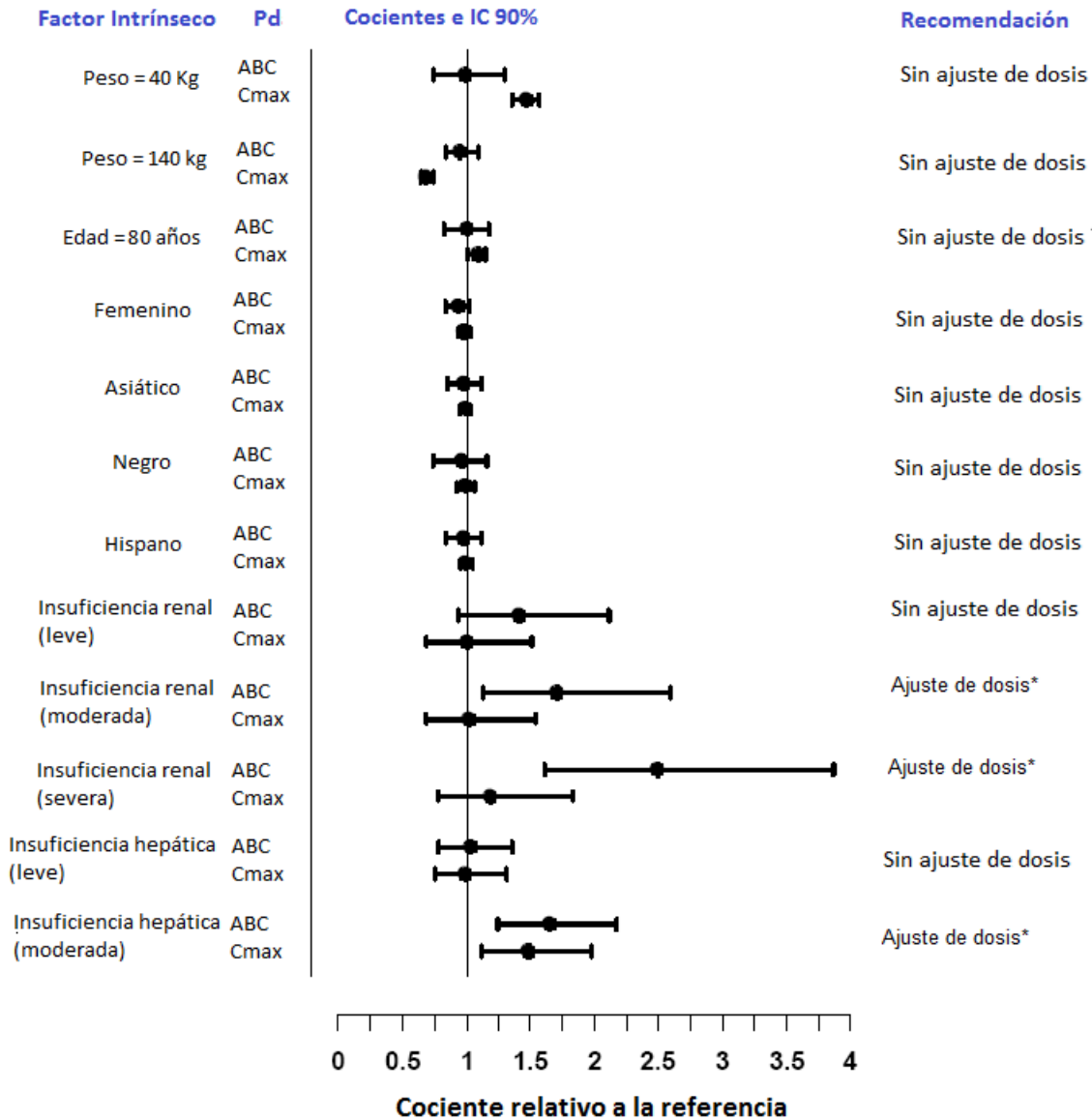
Poblaciones específicas

La evaluación covariable como parte de los análisis de PK en las poblaciones de pacientes no indicaron cambios clínicamente relevantes en la exposición al tofacitinib, después de explicar las diferencias en la función renal (es decir, clearance de creatinina) entre los pacientes, según la edad, el peso, el género y la raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, lo que dio como resultado concentraciones

máximas (C_{max}) más altas y niveles mínimos más bajos (C_{min}) en pacientes más livianos. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

La Figura 1 indica el efecto de deterioro renal y hepático y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib.

Figura 1: Impacto de factores intrínsecos en la farmacocinética de Tofacitinib



Nota: Los valores de referencia para el peso, edad, género y comparaciones de raza son 70 kg, 55 años, masculino y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de deterioro renal y hepático son sujetos con función renal y hepática normal.

* Ver Posología y Modo de Administración para ajuste de dosis en pacientes con AR, APs y CU

En los sujetos con ERT mantenidos en hemodiálisis, el ABC medio fue aproximadamente un 40% más alto en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que concuerda con un 30% de contribución del clearance renal al clearance total de tofacitinib. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con ERT mantenidos en hemodiálisis (ver Posología y Modo de Administración para ajuste de dosis en pacientes con AR, APs y CU)

Interacciones medicamentosas

Potencial de XELJANZ para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos

Los estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones correspondientes a la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 10 mg dos veces al día. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción medicamentosa en humanos que no demostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con XELJANZ.

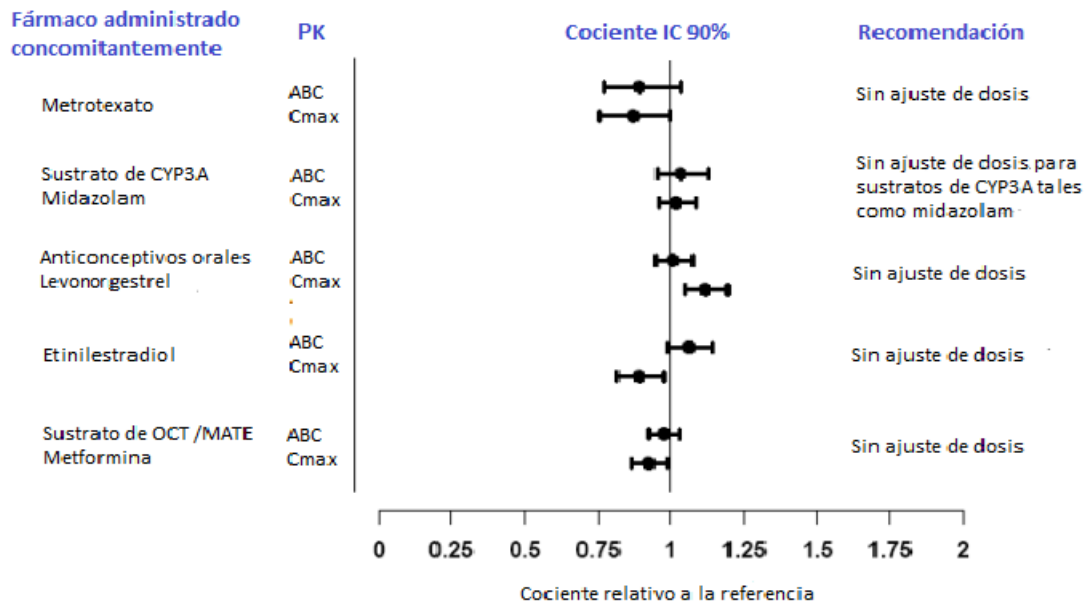
Estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los más importantes metabolizadores de fármacos en humanos; 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGTs; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7), en concentraciones que exceden 250 veces la C_{max} en estado estacionario, de una dosis de 10 mg dos veces al día.

En pacientes con artritis reumatoide, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo, indicando que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea. Por lo tanto, la administración concomitante con XELJANZ no debiera causar aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea.

Los datos *in vitro* indican que es baja la posibilidad de que tofacitinib inhiba los transportadores tales como P-glicoproteína, transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas.

La Figura 2 indica las recomendaciones posológicas para fármacos administrados concomitantemente después de la administración de XELJANZ.

Figura 2. Impacto de XELJANZ sobre la farmacocinética de otros fármacos

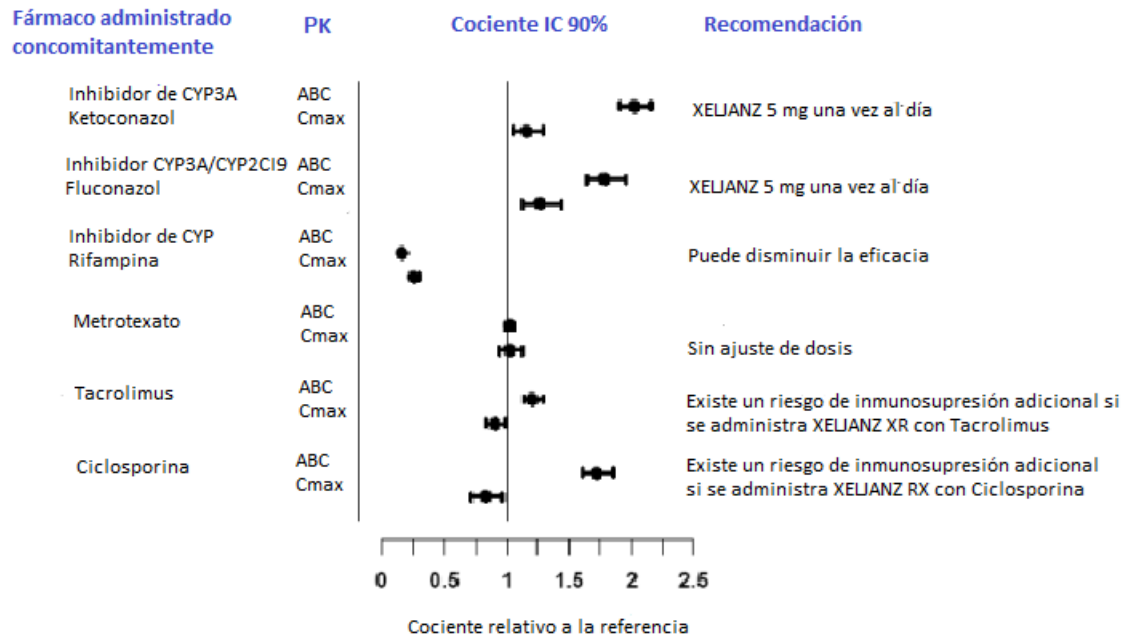


Nota: El grupo de referencia es la administración del medicamento concomitante como único agente; OCT = transportador catiónico orgánico; MATE = multifármacos y extrusión de compuestos tóxico

Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib

Debido a que tofacitinib se metaboliza por CYP3A4, es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 como único agente o P-glicoproteína alteren sustancialmente la farmacocinética de tofacitinib. La Figura 3 indica las recomendaciones posológicas para la administración de XELJANZ con inhibidores o inductores de CYP.

Figura 3. Impacto de otros fármacos sobre la farmacocinética de XELJANZ



Nota: El grupo de referencia es la administración de tofacitinib como único agente
^a(ver Posología y Modo de Administración e Interacciones Medicamentosas)

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

En un estudio de toxicología de 39 semanas de duración realizado en monos, la exposición de tofacitinib a aproximadamente 6 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día), produjo linfomas. No se observaron linfomas en este estudio con los niveles de exposición de 1 vez la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).

El potencial carcinogénico de tofacitinib fue evaluado en estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos *rash2* de 6 meses de duración y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración. Tofacitinib, a niveles de exposición de aproximadamente 34 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 17 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 200 mg/kg/día) no fue carcinogénico en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses realizado en ratas Sprague-Dawley, tofacitinib causó tumores benignos de células de Leydig, hibernomas (tumor maligno del tejido adiposo pardo) y timomas benignos con dosis mayores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición en la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 21 veces la dosis de 10 mg dos veces al día sobre una base de ABC). No se conoce la importancia de los tumores benignos de células de Leydig para el riesgo en humanos.

Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa de células bacterianas. Fue positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en ausencia de enzimas metabólicas. Tofacitinib fue negativo en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo* y en el ensayo *in vitro* de mutación de CHO/HGPRT y el análisis *in vivo* de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de rata.

En ratas, tofacitinib redujo la fertilidad femenina debido a un aumento de la pérdida posterior al implante con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día). No hubo ningún deterioro de la fertilidad de las ratas hembras con niveles de exposición de tofacitinib igual a la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 0,5 veces a dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 1 mg/kg/día). La exposición de tofacitinib en niveles de aproximadamente 133 veces la dosis recomendada de

5 mg dos veces al día, y aproximadamente 67 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvo efectos sobre la fertilidad de los machos, movilidad de los espermatozoides o concentración espermática.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Artritis reumatoidea

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ incluyó dos estudios fundamentales de determinación de la dosis entre dos y cinco ensayos confirmatorios. Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda la dosis de 10 mg dos veces al día de XELJANZ para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea (ver Posología y Modo de Administración)

Estudios de determinación de la dosis

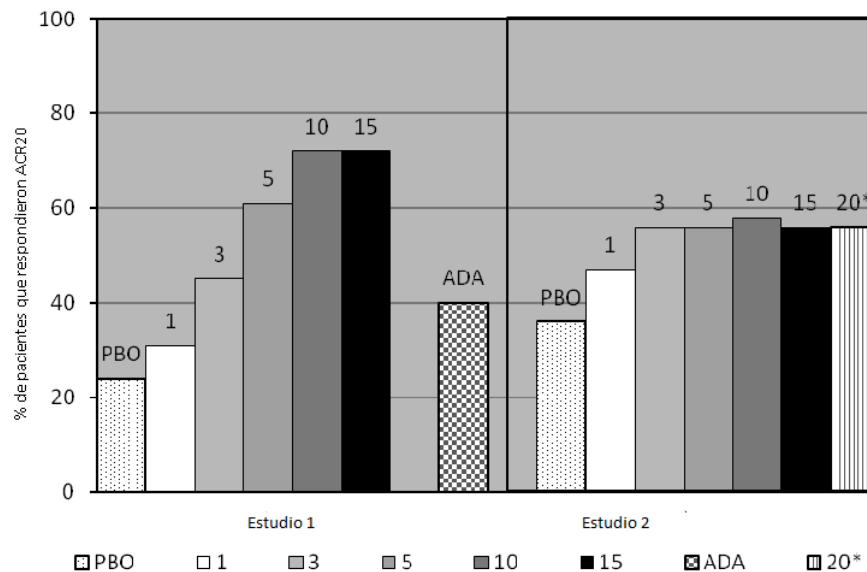
La selección de la dosis de XELJANZ se basó en dos estudios fundamentales de determinación de la dosis.

El Estudio 1 de Determinación de la Dosis fue un estudio de monoterapia de 6 meses de duración realizado en 384 pacientes con artritis reumatoidea activa que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARD. Se excluyó a los pacientes que previamente recibieron tratamiento con adalimumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir a 1 de 7 tratamientos como monoterapia: 1, 3, 5, 10 o 15 mg de XELJANZ dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea semana por medio durante 10 semanas seguido por 5 mg de XELJANZ dos veces al día durante 3 meses, o placebo.

El Estudio 2 de Determinación de la Dosis fue un estudio de 6 meses de duración en que 507 pacientes con la artritis reumatoidea activa que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX como único agente recibieron uno de las 6 pautas posológicas de XELJANZ (20 mg una vez al día; 1, 3, 5, 10 o 15 mg dos veces al día) o placebo agregado a MTX de base.

La Figura 4 indica los resultados de los pacientes tratados con XELJANZ que alcanzaron respuestas ACR20 en los Estudios 1 y 2. Aunque en el Estudio 1 se observó una relación de respuesta a la dosis, la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 no varió claramente entre las dosis de 10 mg y 15 mg. En el Estudio 2, una menor proporción de pacientes lograron una respuesta ACR20 en los grupos placebo y de 1 mg de XELJANZ en comparación con los pacientes tratados con las otras dosis XELJANZ. Sin embargo, no hubo diferencias en la proporción de los pacientes que respondieron al tratamiento entre los pacientes tratados con las dosis de 3, 5, 10, 15 mg de XELJANZ dos veces al día o 20 mg una vez al día.

Figura 4: Proporción de pacientes con respuesta ACR20 al mes 3 en los Estudios 1 y 2 de Determinación de la Dosis



*Dosis de XELJANZ dos veces al día en mg, excepto para 20 mg que es la dosis una vez al día
PBO es placebo; ADA es adalidumab 40 mg por inyección subcutánea cada otra semana

El estudio 1 fue un ensayo de rango de dosis de monoterapia, que no fue diseñado para proporcionar datos comparativos de efectividad y no se debería interpretar como evidencia de superioridad al adalimumab.

ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN

El estudio RA-I (NCT00814307) fue un estudio de monoterapia de 6 meses de duración en el que 610 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a un DMARD (no biológico o biológico) recibieron 5 o 10 mg de XELJANZ dos veces al día o placebo. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con placebo avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de XELJANZ dos veces al día. Los criterios de valoración primaria en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, cambios en el Cuestionario de Evaluación de la Salud – Índice de Discapacidad (HAQ-DI) y los índices de Puntuación de la Actividad de la Enfermedad DAS28-4(ESR) menos de 2,6.

El Estudio RA-II (NCT00856544) fue un estudio de 12 meses de duración en el que 792 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a un DMARD no biológico recibieron 5 o 10 mg de XELJANZ dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con DMARD (excluyendo potentes tratamientos inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina). En la visita del Mes 3, los pacientes que no respondieron al tratamiento avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 o 10 mg de XELJANZ dos veces al día. Al final del Mes 6, todos los pacientes que recibieron placebo avanzaron a su segundo tratamiento predeterminado de manera ciega. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, cambios en el HAQ-DI en el Mes 3 e índices de DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio RA-III (NCT00853385) fue un estudio de 12 meses de duración realizado en 717 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a MTX. Los pacientes recibieron 5 ó 10 mg de XELJANZ dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea semana por medio durante 10 semanas o placebo agregado al tratamiento de base con MTX.

Los pacientes con placebo avanzaron como en el Estudio II. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, cambios en el HAQ-DI en el Mes 3 e índices de DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio RA-IV (NCT00847613) fue un estudio de 2 años de duración con un análisis planificado en 1 año en el que 797 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a MTX recibieron 5 o 10 mg de XELJANZ dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con MTX. Los pacientes con placebo avanzaron como en el Estudio II. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, un cambio medio con respecto al inicio en la Puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) en el Mes 6, HAQ-DI en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio RA-V (NCT00960440) fue un estudio de 6 meses de duración en el que 399 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a por lo menos un agente biológico inhibitorio de TNF aprobado recibieron 5 o 10 mg de XELJANZ dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con MTX. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con placebo avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de XELJANZ dos veces al día. Los criterios de valoración primaria en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, HAQ-DI y DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6.

El Estudio RA-VI (NCT01039688) fue un estudio de monoterapia de 2 años con un análisis planificado en 1 año en el que 952 pacientes sin tratamiento con MTX con artritis reumatoide activa moderada a severa recibieron XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día o dosis tituladas de MTX de 20 mg semanales durante 8 semanas. Los criterios de valoración primarios fueron los cambios medios desde el valor basal en la puntuación total de Sharp (mTSS) de van der Heijde modificado en el Mes 6 y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR70 en el Mes 6.

Respuesta clínica

La Tabla 3 indica los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ que lograron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios I, IV y V. Se observaron resultados similares con los Estudios II y III. En los estudios I-V, los pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día presentaron mayores tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con el placebo, con o sin tratamiento de base con DMARD, en el Mes 3 y Mes 6. Se observaron tasas de respuesta ACR20 dentro de 2 semanas en comparación con el placebo. En los estudios de 12 meses, las tasas de respuesta ACR de los pacientes tratados con XELJANZ fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

Tabla 3: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR

| | Porcentaje de Pacientes | | | | | |
|----------------|---|-------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | Monoterapia en pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológico o biológico ^c | | Pacientes con una respuesta inadecuada a MTX ^d | | Pacientes con una respuesta inadecuada a un inhibidor de TNF ^e | |
| | Estudio I | | Estudio IV | | Estudio V | |
| N ^a | PBO | XELJANZ 5 mg dos veces al día | PBO + MTX | XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX | PBO + MTX | XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX |
| | 122 | 243 | 160 | 321 | 132 | 133 |
| ACR20 | | | | | | |
| Mes 3 | 26% | 59% | 27% | 55% | 24% NA | 41% |
| Mes 6 | NA ^b | 69% | 25% | 50% | | 51% |
| ACR50 | | | | | | |
| Mes 3 | 12% NA | 31% | 8% | 29% | 8% NA | 26% |
| Mes 6 | | 42% | 9% | 32% | | 37% |
| ACR70 | | | | | | |
| Mes 3 | 6% | 15% | 3% | 11% | 2% NA | 14% |
| Mes 6 | NA | 22% | 1% | 14% | | 16% |

^a N es el número de pacientes tratados y aleatorizados.

^b NA no aplicable, ya que los datos para el tratamiento con placebo no se encuentran disponibles más allá de 3 meses en los Estudios I y V debido al avance hacia el placebo.

^c respuesta inadecuada a por lo menos un DMARD (biológico o no biológico) por falta de eficacia o toxicidad.

^d respuesta inadecuada a MTX definida como la presencia de suficiente actividad de la enfermedad residual para cumplir los criterios de ingreso.

^e respuesta inadecuada a por lo menos a un inhibidor de TNF debido a la falta de eficacia y/o de intolerancia.

En el estudio RA- IV, una mayor proporción de pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día más MTX alcanzó un bajo nivel de actividad de la enfermedad según fuera medido por un DAS28-4(ESR) inferior a 2,6 a los 6 meses en comparación con aquellos tratados con MTX como único agente (Tabla 4).

Tabla 4: Proporción de Pacientes con DAS28-4(ESR) inferior a 2,6 con Cantidad de Articulaciones Residuales Activas

| Estudio IV | Placebo + MTX | XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX |
|--|---------------|-------------------------------------|
| DAS28-4(ESR) Inferior a 2,6 | 160 | 321 |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento en el Mes 6 (n) | 1% (2) | 6% (19) |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 0 articulaciones activas (n) | 50% (1) | 42% (8) |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 1 articulación activa (n) | 0 | 5% (1) |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 2 articulaciones activas (n) | 0 | 32% (6) |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 2 o más articulaciones activas (n) | 50% (1) | 21% (4) |

La Tabla 5 indica los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para el Estudio RA-IV. Se observaron resultados similares para XELJANZ en los Estudios RA-I, II, III, V y VI.

Tabla 5: Componentes de la Respuesta ACR al Mes 3

| Componente (media) ^a | Estudio IV | | | |
|--|--|--------------------|------------------------|--------------------|
| | XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX N=321 | | Placebo + MTX N=160 | |
| | Nivel basal | Mes 3 ^a | Nivel basal | Mes 3 ^a |
| Cantidad de articulaciones débiles (0-68) | 24 (14) | 13 (14) | 23 (13) | 18 (14) |
| Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66) | 14 (8) | 6 (8) | 14 (9) | 10 (9) |
| Dolor ^b | 58 (23) | 34 (23) | 55 (24) | 47 (24) |
| Evaluación global del médico ^b | 58 (24) | 35 (23) | 54 (23) | 47 (24) |
| Índice de incapacidad (HAQ-DI) ^c | 1,41 (0,68) | 0,99 (0,65) | 1,32 (0,67) | 1,19 (0,68) |
| Evaluación global del médico ^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) |

^aLos datos mostrados son la media (desviación estándar) en el Mes 3.

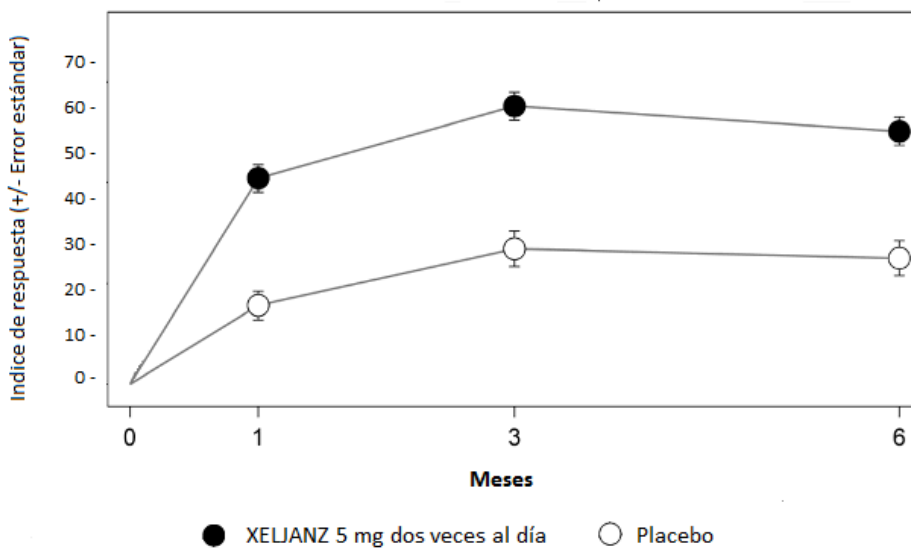
^bEscala visual analógica: 0 = mejor, 100 = peor.

^cÍndice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

^dLa dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día.

La Figura 5 indica el porcentaje de pacientes que respondieron ACR20 por visita para el Estudio IV. En los estudios I, II, III, V y VI se observaron respuestas similares para XELJANZ.

Figura 5: Porcentaje de Pacientes que Respondieron ACR20 por Visita para el Estudio IV



Se utilizó la imputación de pacientes que no respondieron. Los pacientes que se retiraron del estudio se contabilizaron como fracasos, ya que fueron pacientes que no pudieron obtener una mejoría mínima del 20% en los recuentos de articulaciones en el mes 3

Respuesta radiográfica

Se llevaron a cabo dos estudios para evaluar el efecto de XELJANZ sobre el daño estructural de las articulaciones. En el Estudio IV y el Estudio VI, se evaluó en forma radiográfica la progresión del daño estructural de las articulaciones y se expresó como el cambio desde el valor basal en mTSS y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular, al Mes 6 y 12. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS menor o igual a 0).

En el Estudio IV, XELJANZ 5 mg dos veces al día redujo la progresión media del daño estructural (sin importancia estadística), como se muestra en la Tabla 6. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales.

En el grupo de placebo más MTX, 74% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica al Mes 6 en comparación al 84% de los pacientes tratados con XELJANZ más MTX 5 mg dos veces al día.

En el Estudio VI, la monoterapia con XELJANZ inhibió la progresión del daño estructural en comparación con MTX al Mes 6 y 12 como se muestra en la Tabla 6. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 55% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica al Mes 6 en comparación al 73% de los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día.

Tabla 6: Cambios radiográficos al Mes 6 y 12

| Estudio IV | | | |
|--|---|---|---|
| | Placebo N= 139 Media (SD) ^a | XELJANZ 5 mg dos veces al día N= 277 Media (SD) ^a | XELJANZ 5 mg dos veces al día Diferencia media del Placebo ^b (IC) |
| Valor basal mTSS ^c Mes 6 | 33 (42) 0,5 (2,0) | 31 (48) 0,1 (1,7) | - -0,3 (-0,7; 0,0) |
| Estudio VI | | | |
| | MTX N= 166 Media (SD) ^a | XELJANZ 5 mg dos veces al día N= 346 Media (SD) ^a | XELJANZ 5 mg dos veces al día Diferencia media del MTX ^b (IC) |
| Valor basal mTSS ^c Mes 6 | 17 (29) 0,8 (2,7) | 20 (40) 0,2 (2,3) | - -0,7 (-1,0; -0,3) |
| Mes 12 | 1,3 (3,7) | 0,4 (3,0) | -0,9 (-1,4; -0,4) |

^aSD= Desviación estándar

^bDiferencia entre cuadrados mínimos de XELJANZ menos placebo o MTX (IC 95%= intervalo de confianza del 95%)

^cLos datos del Mes 6 y Mes 12 son cambios medios del valor basal.

Respuesta de la función física

La mejoría en el funcionamiento físico se midió con el cuestionario HAQ-DI. Los pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día demostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el Mes 3.

La diferencia de media (IC del 95%) con el placebo en la mejoría según HAQ-DI con respecto al inicio en el Mes 3 en el estudio III fue -0,22 (-0,35, -0,10) en pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día. Se obtuvieron resultados similares en los Estudios I, II, IV y V. En los estudios de 12 meses, los resultados del HAQ-DI en pacientes tratados con XELJANZ fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

Otros resultados relacionados con la salud

El estado general de salud se evaluó mediante el cuestionario de salud Short Form (SF-36). En los Estudios I, IV, y V, los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día demostraron una mayor mejoría del valor basal en comparación con el placebo en la puntuación del resumen del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés), del resumen del componente mental (MCS, por sus siglas en inglés) y en todos los 8 dominios del SF-36 al Mes 3.

Artritis psoriásica

El programa de desarrollo clínico XELJANZ para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó 2 ensayos confirmatorios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 816 pacientes de 18 años de edad o mayores (estudios PsA-I y PsA-II). Aunque se han estudiado otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda una dosis de XELJANZ 10 mg para el tratamiento de la Artritis psoriásica (ver Posología y Modo de Administración). Todos los pacientes tenían artritis psoriásica activa durante al menos 6 meses según los Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones sensibles / dolorosas y al menos 3 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa. Los pacientes aleatorizados y tratados en los 2 ensayos clínicos representaron diferentes subtipos de artritis psoriásica en el monitoreo, incluidas <5 articulaciones o afectación asimétrica (21%), ≥ 5 articulaciones afectadas (90%), articulación interfalángica distal involucrada (IFD), (61%), artritis mutilans (8%) y espondilitis (19%). Los pacientes en estos ensayos clínicos tenían un diagnóstico de artritis psoriásica para una media (DE) de 7,7 (7,2) años. Al inicio del estudio, el 80% y el 53% de los pacientes tenían entesitis y dactilitis, respectivamente. Al inicio del estudio, se requirió que todos los pacientes recibieran tratamiento con una dosis estable de DMARD no biológico (79% recibió metotrexato, 13% recibió sulfasalazina, 7% recibió leflunomida, 1% recibió otros DMARD no biológicos). En ambos ensayos clínicos, los puntos finales primarios fueron la respuesta ACR20 y el cambio desde el inicio en el HAQ DI en el mes 3.

El estudio PsA-I fue un ensayo clínico de 12 meses en 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico (67% respondieron inadecuadamente a un DMARD no biológico y 33% a ≥ 2 DMARD no biológicos) y que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de TNF (anti-TNF). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2: 2: 2: 1: 1 para recibir XELJANZ 5 mg dos veces al día, XELJANZ 10 mg dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea una vez cada 2 semanas, placebo para XELJANZ 5 mg dos veces al día, o placebo a XELJANZ 10 mg dos veces al día, para secuencia de tratamiento respectivamente; se agregó al tratamiento de fondo DMARD no biológico, el fármaco estudiado. En la visita del Mes 3, todos los pacientes asignados al azar al tratamiento con placebo avanzaron de forma cegada a una dosis predeterminada de XELJANZ de 5 mg o 10 mg dos veces al día. El estudio PsA-I no fue diseñado para demostrar la no inferioridad o superioridad -contra adalimumab.

El estudio PsA-II fue un ensayo clínico de 6 meses en 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada al menos a un inhibidor de TNF aprobado (66%, 19% y 15% respondieron inadecuadamente a 1 anti-TNF, 2 anti-TNF y ≥ 3 anti-TNF, respectivamente) Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2: 2: 1: 1 para recibir XELJANZ 5 mg dos veces al día, XELJANZ 10 mg dos veces al día, placebo para XELJANZ 5 mg dos veces al día o placebo para XELJANZ 10 mg dos veces al día para secuencia de tratamiento, respectivamente; el fármaco del estudio se agregó al tratamiento DMARD no biológico de fondo. En la visita del Mes 3, los pacientes con placebo avanzaron de forma cegada a una dosis predeterminada de XELJANZ de 5 mg o 10 mg dos veces al día como en el Estudio PsA-I.

Respuesta clínica

En el Mes 3, los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día tuvieron tasas de respuesta más altas ($p \leq 0.05$) versus placebo para ACR20, ACR50 y ACR70 en el Estudio PsA I y para ACR20 y ACR50 en el Estudio PsA II; las tasas de respuesta de ACR70 también fueron más altas para XELJANZ 5 mg dos veces al día versus placebo en el Estudio PsA II, aunque las diferencias versus placebo no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$) (Tablas 7 y 8).

Tabla 7: Proporción de pacientes con una respuesta ACR en el estudio PsA-I* (que no respondieron a DMARD no biológicos – sin exposición previa a anti-TNF)

| Grupo tratado | Placebo | XELJANZ 5 mg dos veces al día | |
|----------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| N ^a | 105 | 107 | |
| | Proporción de respuesta | Proporción de respuesta | Diferencia (%) IC 95% con placebo |
| Mes 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) |

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como no respondedores

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número de pacientes aleatorizados y tratados

Tabla 8: Proporción de pacientes con una respuesta ACR en el estudio PsA-II* (que no respondieron adecuadamente a anti -TNF).

| Grupo tratado | Placebo | XELJANZ 5 mg dos veces al día | |
|----------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| N ^a | 131 | 131 | |
| | Proporción de respuesta | Proporción de respuesta | Diferencia (%) IC 95% con placebo |
| Mes 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) |

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como no respondedores

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número de pacientes aleatorizados y tratados

Las mejoras desde el inicio en los componentes de los criterios de respuesta ACR para ambos estudios, se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Componentes de los criterios de respuesta ACR al inicio y a los 3 meses en estudios PsA-I y PsA-II

| Grupo tratado | Respuestas inadecuadas a DMARD no biológicos (sin exposición a anti-TNF) | | No respondieron al anti-TNF | |
|---|--|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | Estudio PsA-I* | | Estudio PsA-II* | |
| | Placebo | XELJANZ 5 mg dos veces al día | Placebo | XELJANZ 5 mg Dos veces al día |
| N al inicio | 105 | 107 | 131 | 131 |
| Componentes ACR ^a | | | | |
| Número de articulaciones sensibles/dolorosas (0-68) | | | | |
| Inicio | 20,6 | 20,5 | 19,8 | 20,5 |
| Mes 3 | 14,6 | 12,2 | 15,1 | 11,5 |
| Número de articulaciones inflamadas (0-66) | | | | |
| Inicio | 11,5 | 12,9 | 10,5 | 12,1 |
| Mes 3 | 7,1 | 6,3 | 7,7 | 4,8 |
| Evaluación del paciente para dolor de artritis ^b | | | | |
| Inicio | 53,2 | 55,7 | 54,9 | 56,4 |
| Mes 3 | 44,7 | 34,7 | 48,0 | 36,1 |
| Evaluación global del paciente para artritis ^b | | | | |
| Inicio | 53,9 | 54,7 | 55,8 | 57,4 |
| Mes 3 | 44,4 | 35,5 | 49,2 | 36,9 |
| HAQ-DI ^c | | | | |
| Inicio | 1,11 | 1,16 | 1,25 | 1,26 |
| Mes 3 | 0,95 | 0,81 | 1,09 | 0,88 |
| Evaluación global del médico de la artritis ^b | | | | |
| Inicio | 53,8 | 54,6 | 53,7 | 53,5 |
| Mes 3 | 35,4 | 29,5 | 36,4 | 27,0 |
| PCR (mg/L) | | | | |
| Inicio | 10,4 | 10,5 | 12,1 | 13,8 |
| Mes 3 | 8,6 | 4,0 | 11,4 | 7,7 |

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

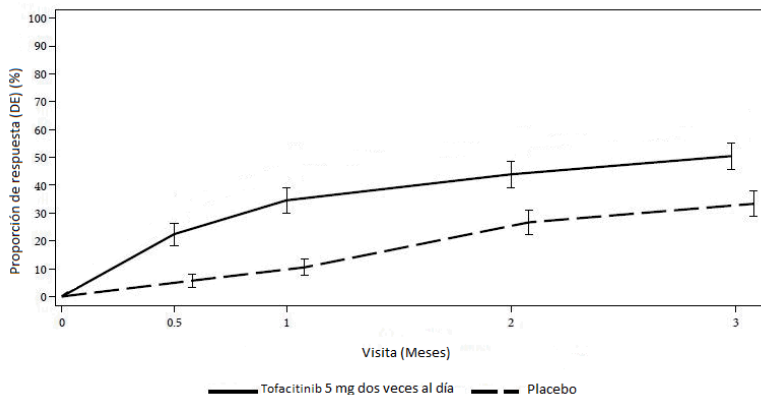
^a Los datos mostrados son valores medios al inicio y al mes 3

^b Escala visual analógica (EVA): 0 = mejor, 100 = peor.

^c HAQ-DI (por sus siglas en inglés) = Cuestionario de capacidad funcional –Índice de inhabilitación: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar, y actividades.

El porcentaje de respuesta a ACR20 por visita para el Estudio PsA-I se muestra en la Figura 6. Se observaron respuestas similares en el Estudio PsA-II. En ambos estudios, se observó mejoría en la respuesta de ACR20 en XELJANZ en la primera visita después del inicio (semana 2).

Figura 6: Porcentaje de respuesta ACR20 por visita a lo largo del mes 3 en el Estudio PsA-I*



DE= Desvío estándar

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como que no respondieron al ACR20

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

En pacientes con artritis psoriásica activa, se observó evidencia de beneficio en entesitis y dactilitis con el tratamiento XELJANZ.

Función física

La mejora en el funcionamiento físico fue medida por el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor ($p \leq 0.05$) desde el inicio hasta el Mes 3 en el funcionamiento físico, en comparación con el placebo (Tabla 10).

Tabla 10: Cambio desde el inicio por la HAQ-DI en los Estudios PsA-I y PsA-II

| Grupo tratado | Cambios desde el inicio hasta el mes 3 en los mínimos cuadrados promedio | | | |
|--|---|-------------------------------|--|-------------------------------|
| | Respuesta inadecuada a los DMARD no biológicos ^b (sin exposición a anti-TNF) | | Respuesta inadecuada a los anti-TNF ^c | |
| | Estudio PsA-I* | | Estudio PsA-II* | |
| | Placebo | XELJANZ 5 mg dos veces al día | Placebo | XELJANZ 5 mg dos veces al día |
| N ^a | 104 | 107 | 131 | 129 |
| Cambio en mínimos cuadrados promedio al inicio | -0,18 | -0,35 | -0,14 | -0,39 |
| Diferencia con el Placebo (IC 95%) | - | -0,17 (-0,29, -0,05) | - | -0,25 (-0,38, -0,13) |

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número total de sujetos en el análisis estadístico

^b Respuesta inadecuada a por lo menos 1 DMARD no biológico, a causa de falta de eficacia y/o tolerancia

^c Respuesta inadecuada a por lo menos 1 anti-TNF a causa de falta de eficacia y/o tolerancia

En el Estudio PsA-I, la tasa de respuesta HAQ-DI (respuesta definida como mejoría desde el inicio del estudio ≥ 0.35) en el Mes 3 fue del 53% en pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y 31% en pacientes que recibieron placebo. Se observaron respuestas similares en el Estudio PsA-II.

Otros resultados relacionados con la salud

El estado general de salud se evaluó mediante la encuesta de salud de forma abreviada (SF-36). En los estudios PsA-I y PsA-II, los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día tuvieron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con placebo en el puntaje de Resumen de Componentes Físicos (PCS por sus siglas en inglés), pero no en el Puntaje de Componente Mental (MCS por sus siglas en inglés) en el mes 3. Los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día informaron una mejora consistentemente mayor en comparación con el placebo en las categorías de funcionamiento físico, dolor corporal, vitalidad y funcionamiento social, pero no en función física, salud general, función emocional o salud mental.

Respuesta Radiográfica

El efecto del tratamiento sobre la inhibición de la progresión radiográfica en la artritis psoriásica no pudo establecerse a partir de los resultados del Estudio PsA-I.

Colitis Ulcerosa (CU)

Ensayos de inducción (Estudio UC-I [NCT01465763] y Estudio UC-II [NCT01458951])

En dos ensayos de inducción idénticos (UC-I y UC-II), 1139 pacientes fueron asignados al azar (598 y 541 pacientes, respectivamente) a XELJANZ 10 mg dos veces al día o placebo con una relación de asignación de tratamiento de 4:1. Estos ensayos incluyeron pacientes adultos con CU de actividad moderada a grave (score de Mayo total de 6 a 12, con un subscore de endoscopia de al menos 2, y un subscore de sangrado rectal de al menos 1) y que habían fallado o eran intolerantes a al menos 1 de los siguientes tratamientos: corticosteroides orales o intravenosos, azatioprina, 6-MP o bloqueadores de TNF. XELJANZ está indicado para pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada o que son intolerantes a los bloqueadores de TNF (ver Indicaciones) La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el score de Mayo (0 a 12), que consta de cuatro subscores (0 a 3 para cada subscore): frecuencia de las deposiciones, hemorragia rectal, hallazgos en endoscopia y evaluación global del médico. Se definió un subscore de endoscopia de 2 por eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones; se definió un subscore de endoscopia de 3 por sangrado

espontáneo y ulceración.

Se permitió a los pacientes usar dosis estables de aminosalicilatos orales y corticosteroides (dosis diarias de prednisona de hasta 25 mg equivalentes). Los inmunosupresores concomitantes (inmunomoduladores orales o terapias biológicas) no se permitieron para los pacientes con CU durante estos estudios.

Un total de 52%, 73% y 72% de los pacientes habían fallado previamente o eran intolerantes a los bloqueadores del TNF (51% en el Estudio UC-I y 52% en el Estudio UC-II), corticosteroides (75% en el Estudio UC I y 71 % en el estudio UC II), y/o inmunosupresores (74% en el estudio UC I y 70% en el estudio UC II), respectivamente.

El 47% de los pacientes recibió corticosteroides orales como tratamiento concomitante para la CU (45% en el Estudio UC-I y 48% en el Estudio UC-II) y el 71% recibió aminosalicilatos concomitantes como tratamiento para la CU (71% en el Estudio UC-I , y 72% en el estudio UC-II). Las características clínicas basales fueron generalmente similares entre los pacientes tratados con XELJANZ y los pacientes que recibieron placebo.

El criterio de valoración primario del estudio UC-I y el estudio UC-II fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 8, y el criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes con mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 8. Los resultados de eficacia de los estudios UC-I y UC-II, basados en la endoscopia de lectura centralizada, se muestran en la Tabla 11

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplieron con los puntos finales Primarios y secundarios clave de eficacia en la semana 8 (Estudio de inducción UC-I y UC-II, endoscopia de lectura central).

| Estudio UC-I | | | |
|---|-------------|--------------------------------|---|
| Criterio de valoración | Placebo | XELJANZ 10 mg dos veces al día | Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC) |
| Remisión a la semana 8 ^a | | | |
| Población total | N=122 - 8% | N=476 - 18% | 10%* (4,3 - 16,3) |
| Con falla previa del bloqueador de TNF ^b | N=64 - 2% | N=243 - 11% | |
| Sin falla previa del bloqueador de TNF ^c | N=58 - 16% | N=233 - 26% | |
| Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 8 ^d | | | |
| Población total | N=122 - 16% | N=476 - 31% | 16%** (8,1 - 23,4) |
| Con falla previa del bloqueador de TNF ^b | N=64 - 6% | N=243 - 23% | |
| Sin falla previa del bloqueador de TNF ^c | N=58 - 26% | N=233 - 40% | |
| Estudio UC-II | | | |
| Criterio de valoración | Placebo | XELJANZ 10 mg dos veces al día | Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC) |
| Remisión a la semana 8 ^a | | | |
| Población total | N=112 - 4% | N=429 - 17% | 13%** (8,1 - 17,9) |
| Con falla previa del bloqueador de TNF ^b | N=60 - 0% | N=222 - 12% | |
| Sin falla previa del bloqueador de TNF ^c | N=52 - 8% | N=207 - 22% | |
| Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 8 ^d | | | |
| Población total | N=112 - 12% | N=429 - 28% | 17%** (9,5 - 24,1) |
| Con falla previa del bloqueador de TNF ^b | N=60 - 7% | N=222 - 22% | |
| Sin falla previa del bloqueador de TNF ^c | N=52 - 17% | N=207 - 36% | |

* valor de p <0,01, ** valor de p <0,001.

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes en el conjunto de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación de Mayo ≤ 2 sin puntaje individual > 1) y el puntaje de sangrado rectal de 0.

^b En este programa, la falla del bloqueador de TNF anterior se definió como respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia con bloqueadores de TNF.

^c Los pacientes en este grupo habían fallado una o más terapias convencionales (corticosteroides, azatioprina, 6 mercaptopurina) pero no tenían antecedentes de fracaso previo de la terapia con bloqueadores del TNF.

^d La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación de endoscopia Mayo de 0 (enfermedad normal o inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

Respuesta clínica a la semana 8

La respuesta clínica se definió como una disminución desde el inicio en el score de Mayo de ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$, acompañada de: una disminución en el subscore de sangrado rectal de ≥ 1 punto o un subscore absoluto para el sangrado rectal de 0 o 1.

La respuesta clínica se observó en el 60% de los pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el 33% de los pacientes con placebo en el Estudio UC-I y el 55% en comparación con el 29% en el Estudio UC-II.

Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 8

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subscore endoscópico de Mayo de 0 y se observó en el 7% de los pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el 2% de los pacientes con placebo en ambos Estudios UC-I y UC-II.

Sangrado rectal y frecuencia de heces

Las disminuciones en el sangrado rectal y en el subscore de frecuencia de las deposiciones se observaron tan pronto como en la Semana 2 en pacientes tratados con XELJANZ.

Prueba de mantenimiento (Estudio UC-III [NCT01458574])

Un total de 593 pacientes que completaron los ensayos de inducción (UC-I o UC-II) y lograron una respuesta clínica fueron aleatorizados con una relación de asignación de tratamiento de 1:1:1 a XELJANZ 5 mg dos veces al día, XELJANZ 10 mg dos veces al día o placebo durante 52 semanas en el estudio UC-III. La dosis recomendada de XELJANZ dos veces al día es de 5 mg para terapia de mantenimiento; limite el uso de XELJANZ 10 mg dos veces al día más allá de la inducción a aquellos con pérdida de respuesta y debe usarse durante el período más corto (ver Posología y Modo de Administración). Al igual que en los ensayos de inducción, a los pacientes se les permitió usar dosis estables de aminosalicilatos orales; sin embargo, se requirió una reducción gradual de los corticosteroides al ingresar a este estudio para los pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio. No se permitieron los inmunosupresores concomitantes (inmunomoduladores orales o terapias biológicas).

El inicio del estudio UC-III

- 179 (30%) pacientes en remisión
- 289 (49%) paciente recibiendo corticoesteroides orales
- 265 (45%), 445 (75%) y 413 (70%) pacientes que han fallado o eran intolerantes a la terapia con bloqueadores de TNF, corticoesteroides e inmunosupresores, respectivamente.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 52. Hubo dos criterios de valoración secundarios clave: la proporción de pacientes con mejoría del aspecto endoscópico en la semana 52, y la proporción de pacientes con remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52, entre los pacientes en remisión al inicio del estudio UC III.

Los resultados de eficacia del Estudio UC-III en base a los resultados de la endoscopia de lectura se resumen en la Tabla 12

Tabla 12: Proporción de pacientes que cumplieron con los criterios de valoración de eficacia primaria y secundaria clave en el estudio de mantenimiento UC III (lectura central de endoscopia)

| Criterio de valoración | Placebo | XELJANZ 5 mg dos veces al día | XELJANZ 10 mg Dos veces al día | Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC) | |
|---|--------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| | | | | XELJANZ 5 mg Dos veces al día | XELJANZ 10 mg Dos veces al día |
| Remisión a la semana 52 ^a | | | | | |
| Población total | N=198 11% | N=198 34% | N=197 41% | 23%* (15,3 – 31,2) | 30%* (21,4 – 37,6) |
| Con falla previa del bloqueador de TNF ^b | N=89 11% | N=83 24% | N=93 37% | | |
| Sin falla previa del bloqueador de TNF ^c | N=109 11% | N=115 42% | N=104 44% | | |

| Criterio de valoración | Placebo | XELJANZ 5 mg dos veces al día | XELJANZ 10 mg Dos veces al día | Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC) | |
|--|--------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| | | | | XELJANZ 5 mg Dos veces al día | XELJANZ 10 mg Dos veces al día |
| Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 52^d | | | | | |
| Población total | N=198 13% | N=198 37% | N=197 46% | 24%* (16,0 – 32,5) | 33%* (24,2 – 41,0) |
| Con falla previa del bloqueador de TNF ^b | N=89 12% | N=83 30% | N=93 40% | | |
| Sin falla previa del bloqueador de TNF ^c | N=109 14% | N=115 43% | N=104 51% | | |
| Remisión sostenida sin corticosteroides en la semana 24 y en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio^e | | | | | |
| Población total | N=59 5% | N=65 35% | N=55 47% | 30%* (17,4 - 43,2) | 42%* (27,9 - 56,5) |
| Con falla previa del bloqueador de TNF ^b | N=21 5% | N=18 22% | N=18 39% | | |
| Sin falla previa del bloqueador de TNF ^c | N=38 5% | N=47 40% | N=37 51% | | |

* valor de p <0,0001.

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes en el conjunto de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación de Mayo \leq 2 sin puntaje individual > 1) y el puntaje de sangrado rectal de 0.

^b En este programa, la falla anterior del bloqueador de TNF se definió como respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia con bloqueadores de TNF.

^c Los pacientes en este grupo habían fallado una o más terapias convencionales (corticosteroides, azatioprina, 6 mercaptopurina) pero no tenían antecedentes de fracaso previo de la terapia con bloqueadores del TNF.

^d La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación de endoscopia Mayo de 0 (enfermedad normal o inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

^e La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión y no tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.

Mantenimiento de la respuesta clínica.

El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como la proporción de pacientes que cumplieron con la definición de respuesta clínica (definida como una disminución del score inicial de Mayo del estudio de inducción (UC-I, UC-II) de \geq 3 puntos y \geq 30%, junto de una disminución en el subscore de hemorragia rectal de \geq 1 punto o subscore de hemorragia rectal de 0 o 1) tanto al inicio del tratamiento como en la semana 52 del estudio UC-III.

El mantenimiento de la respuesta clínica se observó en el 52% del grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y en el 62% del grupo de XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el 20% de los pacientes con placebo.

Mantenimiento de la remisión (entre pacientes en remisión al inicio del estudio)

De los 179 pacientes que se encontraban en remisión al inicio del estudio UC III (N=59 para placebo, N=65 para XELJANZ 5 mg dos veces al día, N=55 para XELJANZ 10 mg dos veces al día), 46% en el grupo XELJANZ 5 mg dos veces al día y el 56% en el grupo XELJANZ 10 mg dos veces al día mantuvieron la remisión en la semana 52 en comparación con el 10% de los pacientes con placebo.

Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como un subscore endoscópico de Mayo de 0 y se observó en la semana 52 en el 15% de los pacientes en el grupo XELJANZ 5 mg dos veces al día y el 17% de los pacientes en el grupo XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con 4% de los pacientes con placebo.

Estudio de extensión abierto (Estudio UC-IV [NCT01470612])

En el Estudio UC-IV, se trataron 914 pacientes de los cuales 156 recibieron 5 mg dos veces al día y 758 recibieron 10 mg dos veces al día.

De los 905 pacientes que fueron asignados a XELJANZ 10 mg dos veces al día en los estudios de inducción de 8 semanas (estudio UC-I o estudio UC-II), 322 pacientes completaron los estudios de inducción, pero no lograron una respuesta clínica. De estos 322 pacientes, 291 continuaron recibiendo XELJANZ 10 mg dos veces al día (abierto) y tenían datos

disponibles después de 8 semanas adicionales en el Estudio UC-IV. Después de 8 semanas adicionales (un total de 16 semanas de tratamiento), 148 pacientes lograron una respuesta clínica y 25 pacientes lograron la remisión (según la lectura endoscópica central). Entre los 143 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 16 semanas y tenían datos disponibles en la semana 52, 66 pacientes lograron la remisión (según la lectura endoscópica local) después del tratamiento continuo con XELJANZ 10 mg dos veces al día durante 52 semanas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes de administración

- No iniciar XELJANZ en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos menor a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) menor a 1000 células/mm³ o que tienen niveles de hemoglobina menores a 9 g/dl.
- Se recomienda la interrupción de la dosis para el manejo de linfopenia, neutropenia y anemia (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)
- Discontinuar el uso de XELJANZ si el paciente desarrolla una infección severa, hasta que la infección sea controlada (ver Advertencias y Precauciones)
- Administrar XELJANZ con o sin comida (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Dosis recomendada en Artritis reumatoidea y Artritis Psoriásica

La tabla 13 muestra las dosis recomendadas en adultos diaria de XELJANZ y los ajustes de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CP3A4 en forma concomitante, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo por sin limitarse a aquellos con insuficiencia grave, sometidos a hemodiálisis) o pacientes con insuficiencia hepática moderada, linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 13: Dosis recomendada de XELJANZ en pacientes con Artritis Reumatoidea¹ y Artritis Psoriásica²

| XELJANZ | |
|--|--|
| Pacientes Adultos | 5 mg dos veces al día |
| Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores Fuertes del CYP3A4 (Ej. ketoconazol), o • un inhibidor moderado del CYP3A4 con un inhibidor fuerte del CYP2C19 (Ej. fluconazol) (ver Interacciones Medicamentosas) | 5 mg una vez al día |
| Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • insuficiencia renal moderada a severa (ver Uso en poblaciones específicas) • Insuficiencia hepática moderada (ver Uso en poblaciones específicas)* | 5 mg una vez al día Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe ser administrada luego de la sesión de diálisis los días que corresponda. Si se tomó la dosis antes de la sesión de diálisis, no se recomienda una dosis adicional en pacientes luego de la diálisis |
| Pacientes con un recuento de linfocitos menor a 500 células/mm ³ , confirmado por pruebas repetidas | Suspender la dosis |
| Pacientes con ANC de 500 a 1000 células /mm ³ | Interrumpir la dosis Cuando el ANC supere los 1000, recomenzar con 5 mg dos veces al día |
| Pacientes con ANC menor a 500 células /mm ³ | Suspender la dosis |
| Pacientes con hemoglobina menor a 8 g/dL o un descenso de más de 2 g/dL | Interrumpir la dosis hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado |

¹ XELJANZ se puede usar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (DMARD, por sus siglas en inglés) en la artritis reumatoide.

² XELJANZ se usa en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (DMARD) en la artritis psoriásica. La eficacia de XELJANZ como monoterapia no se ha estudiado en la artritis psoriásica.

* No se recomienda el uso de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Dosis recomendada en Colitis Ulcerosa

La tabla 14 muestra la dosis recomendada en adultos diaria de XELJANZ y los ajustes de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CP3A4 en forma concomitante, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo pero sin limitarse a aquellos con insuficiencia grave, sometidos a hemodiálisis) o pacientes con insuficiencia hepática moderada, linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 14: Dosis recomendada de XELJANZ en pacientes con CU

| Colitis Ulcerosa | XELJANZ |
|--|--|
| Pacientes adultos | <p>Inducción 10 mg dos veces al día durante por lo menos 8 semanas (ver Estudios clínicos); evaluar a los pacientes y la transición a terapia de mantenimiento dependiendo de la respuesta terapéutica. Si es necesario, continúe con 10 mg dos veces al día durante un máximo de 16 semanas. Suspenda 10 mg dos veces al día después de 16 semanas si no se logra una respuesta terapéutica adecuada.</p> <p>Mantenimiento 5 mg dos veces al día. Para los pacientes con pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, una dosis de 10 mg dos veces al día, se puede considerar y limitar el uso durante el menor tiempo posible, con una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos para el paciente individual. Use la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.</p> |
| Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores Fuertes del CYP3A4 (Ej. ketoconazol), o • un inhibidor moderado del CYP3A4 con un inhibidor fuerte del CYP2C19 (Ej. fluconazol) (ver Interacciones Medicamentosas) | <p>Si la dosis es de 10 mg dos veces al día, reducirla a 5 mg dos veces al día.</p> <p>Si la dosis es de 5 mg dos veces al día, reducirla a 5 mg una vez al día.</p> |
| Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • insuficiencia renal moderada a severa (ver Uso en poblaciones específicas) • insuficiencia hepática moderada (ver Uso en poblaciones específicas)* | <p>Si la dosis es de 10 mg dos veces al día, reducirla a 5 mg dos veces al día.</p> <p>Si la dosis es de 5 mg dos veces al día, reducirla a 5 mg una vez al día.</p> <p>Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe ser administrada luego de la sesión de diálisis los días que corresponda. Si se tomó la dosis antes de la sesión de diálisis, no se recomienda una dosis adicional en pacientes luego de la diálisis.</p> |
| Pacientes con un recuento de linfocitos menor a 500 células/mm ³ , confirmado por pruebas repetidas | Suspender la dosis. |
| Pacientes con ANC de 500 a 1000 células/mm ³ | <p>Si la dosis es de 10 mg dos veces al día, reducirla a 5 mg dos veces al día. Cuando el ANC supere los 1000, aumentar la dosis a 10 mg dos veces al día en base a la respuesta clínica.</p> <p>Si la dosis es de 5 mg dos veces al día, interrumpir la dosificación. Cuando el ANC supere los 1000, recomenzar con 5 mg dos veces al día.</p> |
| Pacientes con ANC menor a 500 células/mm ³ | Suspender la dosis. |
| Pacientes con hemoglobina menor a 8 g/dL o un descenso de más de 2 g/dL | Interrumpir la dosis hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado. |

* No se recomienda el uso de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática severa

Transición de comprimidos recubiertos de XELJANZ a comprimidos recubiertos de liberación extendida XELJANZ XR

Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ XR 11 mg una vez al día al día siguiente de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias, y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes que recibieron XELJANZ. Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de XELJANZ incluyeron neumonía, celulitis, Herpes zoster, infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se informaron con el uso de XELJANZ tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis histoplasmosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, *herpes zoster* multidermatómico, citomegalovirus, virus BK y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y generalmente recibían agentes inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

En la población con CU, el tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día se asoció con un riesgo mayor de infecciones severas en comparación con 5 mg dos veces al día. Además, las infecciones oportunistas de Herpes zoster (incluyendo meningoencefalitis, infecciones oftalmológicas y cutáneas diseminadas) se observaron en pacientes que fueron tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día.

También pueden ocurrir otras infecciones serias que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo coccidioidomicosis).

Evite administrar XELJANZ en pacientes con una infección grave activa, incluso infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de comenzar en pacientes que presenten lo siguiente:

- infección crónica o recurrente
- hayan sido expuestos a tuberculosis
- antecedentes de una infección seria u oportunista
- hayan residido o viajado en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica, o
- afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ. Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista, o sepsis. Un paciente que presenta una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ debe ser sometido a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido, se debe comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser controlado de cerca.

También se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, o en aquellos que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a infecciones.

El riesgo de infección puede ser mayor con el aumento de los grados de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo individual de infección del paciente. Se recomiendan criterios de discontinuación y monitorización de linfopenia (ver Posología y Método de Administración).

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes y por lineamientos aplicables durante la administración de XELJANZ.

También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de XELJANZ en pacientes con un antecedente de tuberculosis latente o activa y en quienes no se puede confirmar un ciclo adecuado de tratamiento, y en pacientes con un resultado negativo para la prueba de tuberculosis latente pero que poseen factores de riesgo para desarrollar infección por tuberculosis. Se recomienda consultar un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para que ayude a tomar la decisión sobre la conveniencia de comenzar una terapia anti-tuberculosis en un paciente en particular.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes cuyo resultado de la prueba por infección de tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con terapia antimicrobacteriana estándar antes de la administración de XELJANZ.

Reactivación viral

Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zoster), en estudios clínicos con XELJANZ. Se han reportado casos post-marketing de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con XELJANZ. Se desconoce el impacto de XELJANZ sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B o C. La detección del virus de hepatitis debe realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con XELJANZ. El riesgo de herpes zoster se incrementa en pacientes tratados con XELJANZ y parece ser mayor en pacientes tratados con XELJANZ en Japón y Corea.

Mortalidad

Los pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita CV, en comparación con los tratados con XELJANZ 5 mg administrado dos veces al día o tratados con bloqueadores de TNF en un estudio amplio de seguridad post-marketing.

No se recomienda una dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la AR o la APs (ver Posología y Modo de Administración).

Para el tratamiento de la CU, use XELJANZ a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr y mantener la respuesta terapéutica (ver Posología y Modo de Administración).

Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos

Considerar los riesgos y beneficios de XELJANZ antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un tumor maligno conocido diferente a cáncer de piel de no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) tratado con éxito o cuando se considere continuar con XELJANZ en pacientes que presentan un tumor maligno. Se observaron tumores malignos en los estudios clínicos de XELJANZ (ver *Reacciones Adversas*).

En los siete estudios clínicos controlados de artritis reumatoidea, se diagnosticaron 11 tumores sólidos y un linfoma en 3328 pacientes que recibieron XELJANZ con o sin DMARD, en comparación con 0 tumores sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes del grupo placebo con o sin DMARD durante los primeros 12 meses de exposición. También se observaron tumores sólidos y linfomas en los estudios de extensión a largo plazo realizados en pacientes con artritis reumatoidea que fueron tratados con XELJANZ.

En los 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 tumores malignos, excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC por sus siglas en inglés) en 474 pacientes que recibieron XELJANZ más DMARD no biológico (exposición de 6 a 12 meses) en comparación con 0 tumores malignos en 236 pacientes en el placebo más DMARD no biológico (3 meses de exposición) y 0 tumores malignos en 106 pacientes en el grupo con adalimumab más DMARD no biológico (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. También se han observado tumores malignos en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con XELJANZ.

Durante los estudios clínicos controlados para -CU (8 semanas de inducción y 52 semanas de mantenimiento), que incluyeron 1220 pacientes, se observaron 0 casos de cáncer sólido o linfoma en pacientes tratados con XELJANZ. En el estudio de extensión a largo plazo, las neoplasias malignas (incluidos los cánceres sólidos y los linfomas) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día.

En los estudios controlados de Fase 2B de determinación de la dosis realizados en pacientes con trasplante renal *de-novo*, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, altas dosis de corticosteroides, y productos de ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con XELJANZ (2,3%) en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

Se observaron otros tumores malignos en estudios clínicos y durante la postcomercialización, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha reportado cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda un examen periódico de la piel para los pacientes que poseen mayor riesgo de cáncer de piel. En la población con CU, el tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día se asoció con un riesgo mayor de NMSC.

Trombosis

Ha ocurrido trombosis; incluida la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda y la trombosis arterial en pacientes tratados con XELJANZ y otros inhibidores de la kinasa Janus (JAK), utilizados para tratar condiciones inflamatorias. Se ha observado un aumento en la incidencia de estos eventos en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo CV tratado con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con XELJANZ 5 mg dos veces al día o bloqueadores de TNF en un estudio amplio en curso posterior a la comercialización.. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos causaron la muerte (Advertencias y Precauciones).

No se recomienda una dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la AR o la APs (ver Posología y Modo de Administración).

En un estudio de extensión a largo plazo en pacientes con CU, se notificaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaban XELJANZ 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado.

Evalúe rápidamente a los pacientes con síntomas de trombosis y suspenda XELJANZ en pacientes con síntomas de trombosis.

Evite XELJANZ en pacientes que puedan tener un mayor riesgo de trombosis. Para el tratamiento de la CU, use XELJANZ a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr y mantener la respuesta terapéutica (ver Posología y Modo de Administración)

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con XELJANZ realizados en pacientes, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos. En estos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoidea recibían terapia concomitante con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

No hubo diferencias perceptibles en la frecuencia de perforación gastrointestinal entre el placebo y los grupos de XELJANZ en los ensayos clínicos de pacientes con CU, y muchos de ellos estaban recibiendo corticosteroides concomitantes.

XELJANZ se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis o que tomen AINEs). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal (ver *Reacciones Adversas*).

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad al fármaco en pacientes que reciben XELJANZ. Algunos eventos fueron serios. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda rápidamente el tofacitinib mientras evalúa la causa potencial o las causas de la reacción (ver *Reacciones Adversas*).

Anomalías de laboratorio

Anomalías en los Linfocitos

El tratamiento con XELJANZ se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio absoluto de linfocitos por debajo de los valores iniciales de aproximadamente el 10% durante 12 meses de tratamiento. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en recuentos de linfocitos.

Neutropenia

El tratamiento con XELJANZ se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm³) en comparación con el placebo.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (es decir, recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que presentan un ANC continuo de 500-1000 células/mm³, suspender la dosis de XELJANZ hasta que el ANC sea mayor o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con XELJANZ en pacientes que presentan un ANC inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de neutrófilos al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de ANC.

Anemia

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dl). Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ en los pacientes que presenten niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl o en quienes el valor de hemoglobina disminuya en más de 2 g/dl mientras reciben tratamiento.

Controlar los valores de hemoglobina al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de hemoglobina.

Elevación de las Enzimas hepáticas

El tratamiento con XELJANZ se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas alteraciones tuvieron lugar en estudios que emplearon un tratamiento de base con DMARD (principalmente metotrexato).

Se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la rápida investigación de las causas de elevaciones de enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Si se presume una lesión hepática inducida por el fármaco, suspender la administración de XELJANZ hasta que se excluya este diagnóstico.

Elevación de los Lípidos

El tratamiento con XELJANZ se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos generalmente se observaron dentro de las 6 semanas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad.

Se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos después de aproximadamente 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento con XELJANZ.

Abordar a los pacientes según los lineamientos clínicos [por ejemplo, el Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)] para el manejo de hiperlipidemia.

Vacunas

Evite la administración de vacunas a virus vivos concomitantemente con XELJANZ. El intervalo entre las vacunas a virus vivos y el inicio de la terapia con tofacitinib, debe estar de acuerdo con los lineamientos de vacunación, respecto a los agentes inmunosupresores.

Un paciente experimentó la diseminación de la cepa vacunal del virus de la varicela zoster, 16 días después de la vacunación con la vacuna a virus vivos atenuados (Zostavax) y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos sin infección por varicela y sin anticuerpos anti-varicela al inicio del estudio. Se suspendió tofacitinib y el paciente se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

Actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes sobre inmunización antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La tabla 15 incluye los medicamentos con interacciones clínicas importantes cuando se administren en forma concomitante con XELJANZ, y las instrucciones para prevenirlas y manejarlas

Tabla 15: Interacciones con relevancia clínica que afectan a XELJANZ cuando este se coadministra con otros medicamentos

| Inhibidores fuertes del CYP3A4 (Ej. ketoconazol) | |
|--|--|
| <i>Impacto Clínico</i> | Aumento de exposición al tofacitinib |
| <i>Intervención</i> | Se recomienda ajustar la dosis de XELJANZ (ver <i>Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas</i>) |
| Inhibidores moderados del CYP3A4 concomitantes con inhibidores fuertes CYP2C19 (Ej. fluconazol) | |
| <i>Impacto Clínico</i> | Aumento de exposición al tofacitinib |
| <i>Intervención</i> | Se recomienda ajustar la dosis de XELJANZ (ver <i>Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas</i>) |
| Inductores potentes del CYP3A4 (Ej, rifampicina) | |
| <i>Impacto Clínico</i> | Disminuye la exposición del tofacitinib y puede resultar en la pérdida de respuesta clínica. |
| <i>Intervención</i> | No se recomienda la administración concomitante con XELJANZ (ver <i>Propiedades Farmacológicas</i>) |
| Fármacos inmunosupresores (Ej. Azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) | |
| <i>Impacto Clínico</i> | Riesgo de inmunosupresión añadida; la administración conjunta con DMARD biológicos o inmunosupresores fuertes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica o CU. |
| <i>Intervención</i> | No se recomienda la administración concomitante con XELJANZ (ver <i>Indicaciones y Propiedades Farmacocinéticas</i>) |

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de XELJANZ en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado del medicamento con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoide y la CU durante el embarazo (ver Consideraciones Clínicas). En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos fetocidas y teratogénicos cuando ratas y conejos hembras preñados recibieron tofacitinib durante el período de organogénesis a exposiciones múltiples de 73 veces y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y postnatal en ratas, el tofacitinib generó reducciones en el tamaño de la camada viva, la supervivencia postnatal y el peso corporal de las crías con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver Datos). El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a enfermedad

Los datos publicados sugieren que el aumento de la actividad de la enfermedad se asocia con el riesgo de desarrollar resultados adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoide o colitis ulcerosa. Los resultados adversos del embarazo incluyen :parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y de menor tamaño para la edad gestacional al nacer.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos blandos como anasarca y defectos del tabique

ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embrionario fetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2, en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tofacitinib en la leche materna, los efectos en un lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. El tofacitinib está presente en la leche de ratas lactantes (ver Datos). Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche materna. Dadas las reacciones adversas graves observadas en adultos tratados con XELJANZ, como un mayor riesgo de infecciones graves, informe a los pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y durante al menos 18 horas después de la última dosis de XELJANZ (aproximadamente 6 vidas medias de eliminación).

Datos

Después de la administración de tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones en la leche de tofacitinib en el tiempo, fueron paralelas a las del suero y fueron aproximadamente dos veces más altas en la leche en relación con el suero materno, en todos los puntos de tiempo medidos.

Hombres y mujeres con potencial de reproducción

Anticoncepción

Mujeres

En un estudio de reproducción en animales, el ABC de tofacitinib fue 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día demostró hallazgos embrio-fetales adversos (ver Uso en poblaciones específicas). Sin embargo, existe incertidumbre acerca de cómo estos hallazgos en animales se relacionan con las mujeres en etapa fértil tratadas con la dosis clínica recomendada. Considerar la planificación y prevención del embarazo para las mujeres en etapa fértil.

Infertilidad

Mujeres

En base a hallazgos en ratas, el tratamiento con XELJANZ puede llegar a reducir la fertilidad en mujeres con potencial de reproducción. No se sabe si este efecto es reversible (ver Toxicología no clínica).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de XELJANZ en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 3315 pacientes que se registraron en los Estudios I a V para artritis reumatoidea, un total de 505 pacientes con artritis reumatoidea tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección seria entre las personas tratadas con XELJANZ de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años.

De los 1156 pacientes tratados con XELJANZ en el programa de CU , un total de 77 pacientes (7%) tenían 65 años de edad o más. El número de pacientes de 65 años o más no fue suficiente para determinar si respondieron de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratarla (ver Advertencias y Precauciones).

Uso en diabéticos

Existe una alta incidencia de infecciones en la población diabética en general; por lo tanto, se debe tener precaución, cuando se traten pacientes con diabetes.

Insuficiencia Renal

Insuficiencia Moderada a severa

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa tratados con XELJANZ tuvieron niveles sanguíneos mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con XELJANZ con función renal normal; por lo tanto, se recomienda un ajuste de dosis de XELJANZ en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a pacientes con insuficiencia renal severa sometidos a hemodiálisis) (ver Posología y Modo de Administración).

Insuficiencia leve

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática

Insuficiencia severa

XELJANZ no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, no se recomienda el uso de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia moderada

Los pacientes tratados con XELJANZ con insuficiencia hepática moderada tuvieron una mayor concentración de tofacitinib en la sangre que los pacientes tratados con XELJANZ con función hepática normal (ver Propiedades Farmacológicas). Las concentraciones más altas en sangre pueden aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda el ajuste de la dosis de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Posología y Modo de Administración).

Deterioro leve

No se requiere ajuste de dosis de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Hepatitis B o C Serología

La seguridad y la eficacia de XELJANZ no se han estudiado en pacientes positivos al virus de la hepatitis B o a la serología del virus de la hepatitis C.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del prospecto:

- Infecciones severas (ver Advertencias y Precauciones)
- Mortalidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Tumores Malignos y Trastornos linfoproliferativos (ver Advertencias y Precauciones)
- Trombosis (ver Advertencias y Precauciones)
- Perforación gastrointestinal (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipersensibilidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Anormalidades de laboratorio (ver Advertencias y Precauciones)

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Artritis Reumatoidea

Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día. No se recomienda un régimen de dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día, para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea (ver Posología y Modo de Administración)

Los siguientes datos incluyen dos estudios de Fase 2 y cinco estudios de Fase 3 controlados, doble ciego y multicéntricos. En estos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis de 5 mg de XELJANZ dos veces al día (292 pacientes) y 10 mg dos veces al día (306 pacientes) en monoterapia, 5 mg de XELJANZ dos veces al día (1044 pacientes) y 10 mg dos veces al día (1043 pacientes) en combinación con DMARD (incluso metotrexato) y placebo (809 pacientes). Los siete protocolos incluyeron cláusulas que indican que los pacientes que reciben placebo deben recibir tratamiento con XELJANZ en el Mes 3 o Mes 6 ya sea según la respuesta del paciente (basado en la actividad de la enfermedad no controlada) o según el diseño, de manera tal que los eventos adversos no siempre pueden ser atribuidos inequívocamente a un tratamiento dado. Por consiguiente, algunos análisis que se indican a continuación incluyen pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por respuesta del paciente de placebo a XELJANZ en ambos grupos de placebo y XELJANZ de un intervalo dado. Las comparaciones entre placebo y XELJANZ se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 10 mg de XELJANZ dos veces al día se basaron en los primeros 12 meses de exposición.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado y doble ciego (incluso los estudios anteriores de fase en desarrollo) y luego participaron en uno de dos estudios de seguridad a largo plazo. El diseño de los estudios de seguridad a largo plazo permitió la modificación de las dosis de XELJANZ según el juicio clínico. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones serias (ver *Advertencias y Precauciones*).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los meses 0 a 3 de exposición en los estudios controlados con placebo y doble ciego fue del 4% para los pacientes que recibieron XELJANZ y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, la frecuencia de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo placebo.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia con XELJANZ fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, e infecciones de la vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones serias

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 1 paciente (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibió placebo y en 11 pacientes (1,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1,1 (-0,4, 2,5) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0,1 (-1,3, 1,2) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día.

Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de XELJANZ incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias (ver *Advertencias y Precauciones*).

Tuberculosis

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informó tuberculosis en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 6 pacientes (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,5 (0,1, 0,9) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día.

También se informaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de la exposición a XELJANZ antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) (*ver Advertencias y Precauciones*).

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

En los 7 estudios controlados, durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día.

En los 7 estudios controlados, durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0,5, 0,5) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día.

La mediana de la exposición a XELJANZ antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) (*ver Advertencias y Precauciones*).

Tumores malignos

En los 7 estudios controlados, durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron tumores malignos excluido NMSC en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,3 (-0,1, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

En los 7 estudios controlados, durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron tumores malignos excluido NMSC en 5 pacientes (0,4 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 7 pacientes (0,6 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,2 (-0,4, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día. Uno de estos tumores malignos fue un caso de linfoma que tuvo lugar durante el período de 0 a 12 meses en un paciente tratado con 10 mg de XELJANZ dos veces al día.

Los tipos de tumores malignos más frecuentes, incluso los tumores malignos observados durante la extensión a largo plazo, fueron cáncer de pulmón y de mama, seguido por cáncer gástrico, colorrectal, de células renales, de próstata, linfoma, y melanoma maligno (*ver Advertencias y Precauciones*).

Anormalidades de laboratorio

Linfopenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ tuvieron lugar en 0,04% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 10 mg de XELJANZ dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

Los recuentos confirmados de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (*ver Advertencias y Precauciones*).

Neutropenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ tuvieron lugar en 0,07% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 10 mg de XELJANZ dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

No se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

No hubo una relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (*ver Advertencias y Precauciones*).

Elevación de enzimas hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en las enzimas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (3x ULN, por sus siglas en inglés) en los pacientes tratados con XELJANZ. En los pacientes que tuvieron una elevación de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica tal como la reducción de la dosis del DMARD concomitante, suspensión de XELJANZ o reducción de la dosis de XELJANZ, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En los estudios controlados de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre los grupos placebo y los que recibieron 5 mg y 10 mg de XELJANZ dos veces al día. En los estudios controlados del tratamiento de base con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informó un caso de lesión hepática inducida por el fármaco en un paciente tratado con 10 mg de XELJANZ dos veces al día durante aproximadamente 2,5 meses. El paciente presentó elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3x ULN y elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 2x ULN que requirieron hospitalizaciones y una biopsia hepática.

Elevación de los Lípidos

En los estudios clínicos controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) a un mes de exposición y permanecieron estables en adelante. A continuación se resumen los cambios en los parámetros lipídicos durante los primeros 3 meses de exposición en los estudios clínicos controlados:

- La media del colesterol LDL aumentó un 15% en el grupo que recibió 5 mg de XELJANZ dos veces al día y un 19% en el grupo que recibió 10 mg de XELJANZ dos veces al día.
- La media del colesterol HDL aumentó un 10% en el grupo que recibió 5 mg de XELJANZ dos veces al día y un 12% en el grupo que recibió 10 mg de XELJANZ dos veces al día.
- La media de los cocientes de LDL/HDL permanecieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con XELJANZ.

En un estudio clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y ApoB disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatina.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros lipídicos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados.

Elevaciones de la Creatinina sérica

En los estudios clínicos controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en la creatinina sérica con el tratamiento con XELJANZ. La media del aumento en la creatinina sérica fue <0,1 mg/dl en el análisis de seguridad agrupado de 12 meses. Sin embargo, con el aumento en la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, hasta el 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento con XELJANZ debido al criterio de suspensión especificado en el protocolo que indicaba un aumento en la creatinina de más del 50% con respecto al valor inicial. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones de creatinina sérica observadas.

Otras reacciones adversas

En la Tabla 16 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD.

Tabla 16: Reacciones adversas frecuentes* en Estudios Clínicos de XELJANZ para el tratamiento de Artritis Reumatoidea con y sin uso de DMARDs concomitantes (0-3 meses)

| | XELJANZ 5 mg dos veces al día N = 1336 (%) | XELJANZ 10 mg dos veces al día** N = 1349 (%) | Placebo N = 809 (%) |
|--|--|---|------------------------|
| Término preferido | | | |
| Diarrea | 4 | 3 | 2 |
| Nasofaringitis | 4 | 3 | 3 |
| Infección de las vías respiratorias superiores | 4 | 4 | 3 |
| Dolor de cabeza | 4 | 3 | 2 |
| Hipertensión | 2 | 2 | 1 |

N refleja a los pacientes aleatorizados y tratados de siete estudios clínicos

*Se reportaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ y $\geq 1\%$ mayor que los reportes para el placebo..

**La dosis recomendada de XELJANZ para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea es de 5 mg al día (ver Posología y Modo de Administración).

A continuación se indican otras reacciones adversas que tuvieron lugar en estudios abiertos de extensión y controlados.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia

Infecciones e infestaciones: Diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos del sistema nervioso: parestesia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad intersticial pulmonar (casos limitados a pacientes con Artritis Reumatoidea y algunos fueron fatales).

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas

Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, eritema, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga, edema periférico.

Experiencia Clínica en Pacientes sin Tratamiento con Metotrexato

El Estudio RA-VI fue un ensayo clínico controlado con activo en pacientes sin tratamiento con metotrexato (ver Estudios Clínicos). La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios I-V.

Artritis psoriásica

XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día se estudiaron en 2 ensayos clínicos de fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (APs).

La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda un régimen de dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día, para el tratamiento de la APs (ver Posología y Modo de Administración)

El estudio PsA-I (NCT01877668) tuvo una duración de 12 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico y que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de TNF (anti-TNF). El estudio PsA-I incluyó un período de 3 meses controlado con placebo y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses.

El estudio PsA-II (NCT01882439) tuvo una duración de 6 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a al menos un anti-TNF aprobado. Este ensayo clínico incluyó un período de 3 meses controlado con placebo.

En estos ensayos clínicos combinados de Fase 3, 238 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día y 236 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día. Se requirió que todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieran tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico [la mayoría (79%) recibió metotrexato]. La población de estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ (474 pacientes) incluyó 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratada con XELJANZ fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoidea.

Colitis Ulcerosa

XELJANZ se ha estudiado en pacientes con CU activa moderada a severa en 4 ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo (UC-I, UC-II, UC-III y rango de dosis de UC-V) y un estudio de extensión a largo plazo abierto (UC-IV) (ver Estudios Clínicos).

Las reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de XELJANZ y $\geq 1\%$ más que las informadas en pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, erupción cutánea, diarrea y Herpes zoster.

Ensayos de inducción (Estudios UC-I, UC-II y UC-V):

Las reacciones adversas frecuentes informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y $\geq 1\%$ mayor que la informada en pacientes que recibieron placebo en los 3 ensayos de inducción fueron: cefalea, nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, acné, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, y pirexia.

Prueba de mantenimiento (Estudio UC-III)

Las reacciones adversas frecuentes informadas en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de XELJANZ y $\geq 1\%$ mayor que las informadas en pacientes que reciben placebo se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17: Reacciones Adversas frecuentes* en pacientes con CU durante el Estudio de Mantenimiento (Estudio UC-III)

| Término preferido | XELJANZ 5 mg dos veces al día | XELJANZ 10 mg dos veces al día | Placebo |
|--|-------------------------------|--------------------------------|-------------|
| | N = 198 (%) | N = 196 (%) | N = 198 (%) |
| Nasofaringitis | 10 | 14 | 6 |
| Niveles de colesterol aumentados** | 5 | 9 | 1 |
| Cefalea | 9 | 3 | 6 |
| Infección del tracto respiratorio superior | 7 | 6 | 4 |
| Aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre | 3 | 7 | 2 |
| Erupción | 3 | 6 | 4 |
| Diarrea | 2 | 5 | 3 |
| Herpes zoster | 1 | 5 | 1 |
| Gastroenteritis | 3 | 4 | 3 |
| Anemia | 4 | 2 | 2 |
| Naúseas | 1 | 4 | 3 |

* reportado en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de XELJANZ y $\geq 1\%$ mayor que el reportado para placebo.

** incluye hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de colesterol en la sangre, dislipidemia, aumento de triglicéridos en la sangre, aumento de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de baja densidad anormales o aumento de lípidos.

En el estudio de extensión a largo plazo, se observaron con mayor frecuencia tumores malignos (incluidos cánceres sólidos, linfomas y NMSC) en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (ver Advertencias y Precauciones). Se informaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaron XELJANZ 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado (ver Advertencias y Precauciones).

Las reacciones adversas dependientes de la dosis observadas en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día, en comparación con 5 mg dos veces al día, incluyen las siguiente: infecciones por Herpes zoster, infecciones graves y NMSC (ver Advertencias y Precauciones).

Experiencia post marketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de XELJANZ. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento (se han observado eventos como angioedema y urticaria).

INFORMACION QUE CONCIERNE AL PACIENTE**Infecciones graves**

Informe a los pacientes que XELJANZ pueden disminuir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir infecciones. Indique a los pacientes que no comiencen a tomar XELJANZ si tienen una infección activa. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato durante el tratamiento si aparecen síntomas que sugieren infección para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado (ver Advertencias y Precauciones). Informe a los pacientes que el riesgo de herpes zoster, algunos de los cuales pueden ser graves, aumenta en los pacientes tratados con XELJANZ (ver Advertencias y Precauciones).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Informe a los pacientes que XELJANZ pueden aumentar su riesgo de ciertos tipos de cáncer y que se han observado linfomas y otros tipos de cáncer en pacientes que toman XELJANZ. Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si alguna vez han tenido algún tipo de cáncer (ver Advertencias y Precauciones)

Trombosis

Aconseje a los pacientes que dejen de tomar XELJANZ y que llamen a su proveedor de atención médica de inmediato si experimentan algún síntoma de trombosis (dificultad para respirar repentina, dolor en el pecho empeorado con la respiración, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad en las piernas, coloración roja o decoloración de la piel en la pierna o brazo afectado) (ver Advertencias y Precauciones).

Hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes que dejen de tomar XELJANZ y que llamen a su proveedor de atención médica de inmediato si experimentan algún síntoma de reacciones alérgicas mientras toman XELJANZ (ver Advertencias y Precauciones).

Información importante sobre anomalías de laboratorio

Informe a los pacientes que XELJANZ puede afectar ciertos resultados de análisis de laboratorio y que se requieren análisis de sangre antes y durante el tratamiento con XELJANZ (ver Advertencias y Precauciones).

Embarazo

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres que informen a su médico sobre un embarazo conocido o sospechado.

Lactancia

Indique a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con XELJANZ y durante al menos 18 horas después de la última dosis de XELJANZ (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Esterilidad

Indique a las mujeres con potencial reproductivo que XELJANZ puede perjudicar la fertilidad (ver Uso en Poblaciones Específicas, Toxicología no clínica). No se sabe si este efecto es reversible.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico para la sobredosis con XELJANZ. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado para detectar signos y síntomas de reacciones adversas.

En un estudio en sujetos con enfermedad renal terminal (ESRD) en hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de tofacitinib disminuyeron más rápidamente durante el período de hemodiálisis y la eficiencia del dializador, calculada como la depuración del dializador/flujo sanguíneo que ingresaba al dializador, fue alta [media (DE) = 0,73 (0,15)]. Sin embargo, debido al importante clearance no renal de tofacitinib, la fracción de eliminación total que se produce mediante hemodiálisis fue pequeña, y por lo tanto limita el valor de la hemodiálisis para el tratamiento de una sobredosis con XELJANZ.

En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT, Tel.: 1722

CONSERVACIÓN

Conservar Xeljanz a temperatura ambiente menor a 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACIONES

XELJANZ se presenta en envases que contienen 14, 30, 56, 60 y 180 comprimidos recubiertos.

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 WTC Torre IV – Montevideo

DT: QF Laura Conti. Venta bajo receta profesional.

Medicamento con vigilancia adicional .

Fecha última revisión: _____

LPD: 12/Dic/2019