

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Xeljanz[®]
Tofacitinib
Tabletas
5 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xeljanz[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Tofacitinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas recubiertas

Cada tableta contiene:

Citrato de tofacitinib equivalente a de tofacitinib	5 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Artritis Reumatoide

XELJANZ[®] (tofacitinib) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a severa que han presentado una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

El perfil farmacocinético (*PK por sus siglas en inglés*) de tofacitinib se caracteriza por una rápida absorción y (las concentraciones pico en plasma se alcanzan en 0.5-1 h.), rápida eliminación (vida media ~ 3 horas) e incrementos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 24 a 48 horas con una acumulación insignificante después de la administración dos veces al día.

Absorción y Distribución

Tofacitinib se absorbe adecuadamente, con una biodisponibilidad oral del 74% después de su administración. La coadministración de XELJANZ[®] con alimentos con alto contenido graso no cambia el área bajo la curva mientras que la C_{max} se redujo en un 32%. En ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin considerar la dieta.

Después de la administración intravenosa el volumen de distribución es de 87 L. Aproximadamente el 40% de tofacitinib en circulación está unido a proteínas. Tofacitinib se

une predominantemente a la albúmina y no parece ligarse a la glucoproteína α 1. Tofacitinib se distribuye por igual entre los eritrocitos y plasma.

Metabolismo y Eliminación

Los mecanismos de depuración para tofacitinib son aproximadamente 70% por metabolismo hepático y 30% por excreción renal del fármaco original. El metabolismo de tofacitinib es mediado principalmente por CYP3A4, con contribución menor de CYP2C19. En un estudio en humanos con un radiomarcador, más de 65% de la radioactividad circulante estuvo constituida por fármaco sin cambios y el 35% remanente fue atribuida a 8 metabolitos, cada uno respondiendo por menos de 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos fueron observados en especies animales y se prevé que tengan $\leq 10\%$ de la potencia de tofacitinib para la inhibición de JAK1/3. No se detectó evidencia de estereoconversión en las muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula original.

Los datos farmacocinéticos y las recomendaciones de dosificación para poblaciones especiales y las interacciones farmacológicas se proporcionan en la Figura 1,

Farmacocinética en Pacientes con Artritis Reumatoide

El análisis PK de la población en pacientes con artritis reumatoide indicó que la exposición (ABC. Área Bajo la Curva) a tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg, 140 kg) fue similar a la de un paciente de 70 kg. Se estimó que los pacientes mayores de 80 años de edad tienen un incremento $< 5\%$ en el ABC en relación a lo observado en el promedio de edad 55 años. En las mujeres se estimó que tienen un ABC 7% más baja en comparación con los hombres. Los datos disponibles también han demostrado que no hay diferencias importantes en el ABC de tofacitinib entre pacientes caucásicos, afroamericanos y asiáticos. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución resultando en un pico mayor (C_{max}) y un pico menor (C_{min}) de concentración en pacientes más delgados. Sin embargo, no se considera esta diferencia clínicamente relevante. La variabilidad interindividual (porcentaje de coeficiente de variación) en el ABC de XELJANZ[®] se estima en aproximadamente 27%.

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa tuvieron un ABC incrementada en 37%, 43% y 123%, respectivamente, comparada con los pacientes sanos (ver la sección Dosis y vía de administración). En pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal, la contribución de la diálisis a la depuración total de tofacitinib fue relativamente pequeña.

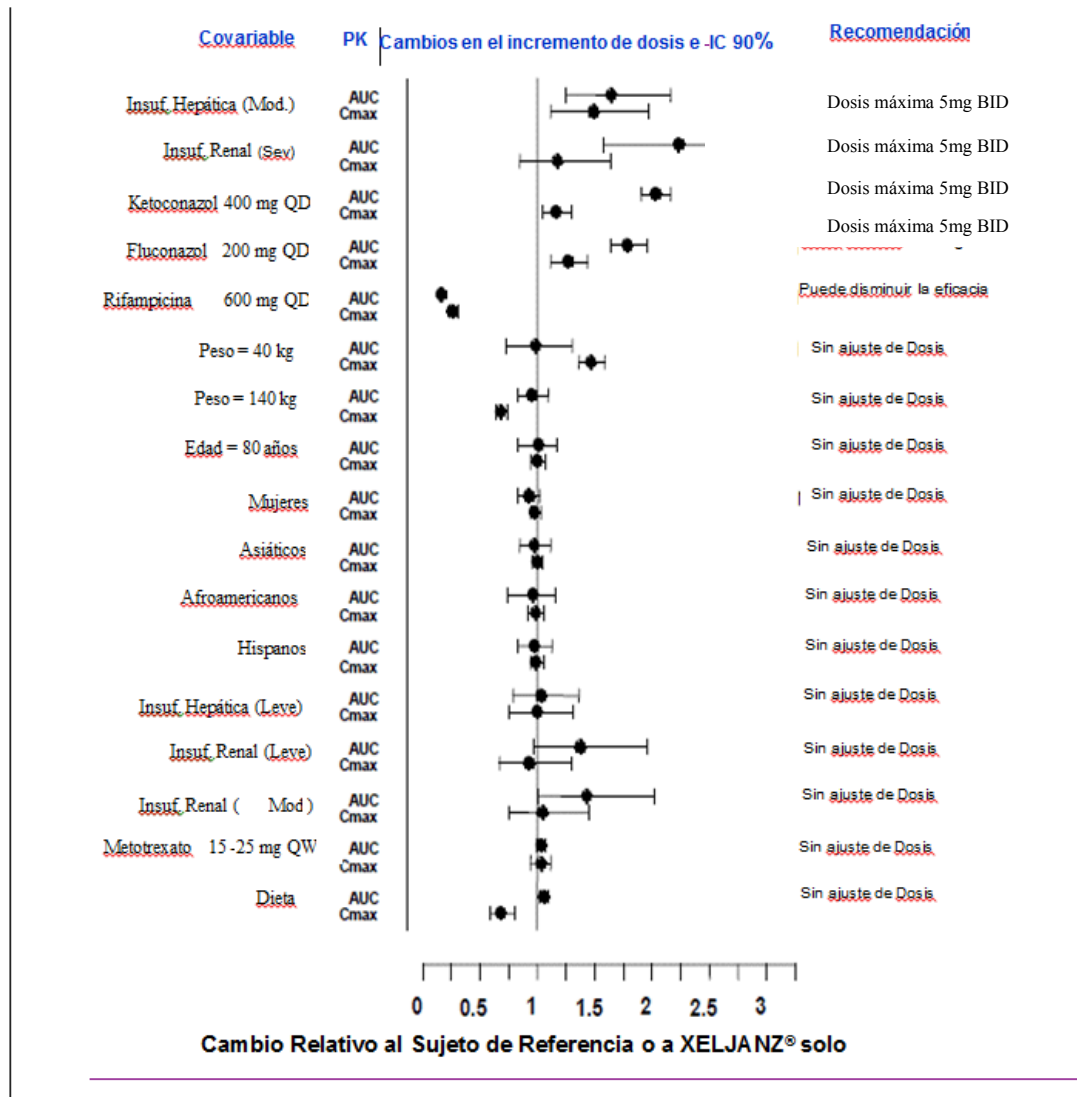
Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada tuvieron un ABC incrementada en 3% y 65%, respectivamente, comparada con los pacientes sanos. Los pacientes con insuficiencia hepática severa no fueron estudiados (ver la sección Dosis y vía de administración).

Población Pediátrica

La farmacocinética, seguridad y eficacia de XELJANZ[®] en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

FIGURA 1. RECOMENDACIÓN DE DOSIFICACIÓN CON BASE EN LOS DATOS FARMACOCINÉTICOS



Las comparaciones de raza, peso, edad y género se basan en los datos de pacientes con AR con valores de referencia de 70 kg, 55 años, hombre y caucásico, respectivamente.

NOTA: Los grupos de referencia para insuficiencia renal y hepática son sujetos con función renal o hepática normal, respectivamente; el grupo de referencia para los estudios de interacciones farmacológicas y el efecto de la dieta fue la administración de XELJANZ® solo; Mod = Moderado; Sev = Severo; Disf = Disfunción.

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de la Cinasa Janus (JAK), con alto grado de selectividad contra otras cinasas en el genoma humano. En los ensayos de cinasas, tofacitinib inhibe a JAK1, JAK2, JAK3 y en un menor grado a la tirosina cinasa 2. En grupos celulares donde las cinasas JAK señalizan en par, tofacitinib inhibe preferencialmente la señalización por receptores heterodiméricos asociados con JAK3 y/o

JAK1 con selectividad funcional sobre los receptores que señalizan vía pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib bloquea la señalización a través de los receptores de citocinas que contienen la cadena gamma común incluyendo IL-2, 4, 7, 9, 15 y 21. Estas citocinas son integrales para la activación, proliferación y función de los linfocitos y la inhibición de su señalización puede causar la modulación de múltiples aspectos de la respuesta inmune. Además, la inhibición de JAK1, causará la atenuación de la señalización mediante citocinas pro-inflamatorias adicionales, tales como IL-6 e interferones Tipo I. A exposiciones mayores, la inhibición de la señalización de la eritropoyetina puede ocurrir mediante la inhibición de la señalización de JAK2.

Efecto Farmacodinámico

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con XELJANZ[®] por hasta 6 meses estuvo asociado con reducciones dosis-dependientes de células asesinas naturales (NK) CD16/56+, con reducciones máximas estimadas ocurriendo aproximadamente 8 a 10 semanas después de haber iniciado la terapia. Estos cambios generalmente se resolvieron después de 2 a 6 semanas de haber suspendido el tratamiento. El tratamiento con Tofacitinib se asoció con incrementos dosis-dependientes en el conteo de células B. Los cambios en el conteo de linfocitos T circulantes y subgrupos de linfocitos T fueron pequeños e inconsistentes.

Posterior al tratamiento de largo plazo (duración mediana del tratamiento con XELJANZ[®] de aproximadamente 5 años) se observaron reducciones medianas del 28% y del 27% respectivamente en los recuentos de CD4+ y CD8+, a partir del valor inicial. En contraste con la disminución observada luego de la dosificación a corto plazo, los recuentos de las células asesinas naturales (NK) CD16/56+ mostró una mediana de incremento de un 73% a partir del valor inicial. El recuento de las células B CD19+ no evidenció incrementos mayores luego del tratamiento a largo plazo con XELJANZ[®]. Estos cambios regresaron hacia el valor inicial luego de la interrupción temporal del tratamiento. No existió evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones serias u oportunistas o de herpes zoster con valores bajos de los recuentos de las células CD4+, CD8+ o NK o altos de los recuentos de células B.

Los cambios en los niveles séricos de IgG, IgM y IgA después de 6 meses de dosificación en pacientes con artritis reumatoide fueron pequeños, no dosis-dependientes y similares a los vistos con placebo.

Posterior al tratamiento con XELJANZ[®] en pacientes con artritis reumatoide, mostraron disminuciones rápidas de la proteína C-reactiva (PCR) sérica, las cuales se mantuvieron durante el tratamiento. Los cambios en la PCR observados en el tratamiento con XELJANZ[®] persisten después de 2 semanas de suspendido el tratamiento, lo que indica mayor duración de la actividad farmacodinámica comparada con la vida media.

Eficacia Clínica

Artritis Reumatoide

La eficacia y seguridad de XELJANZ[®] fueron medidas en seis estudios multicéntricos, doble ciego, controlados, aleatorizados en pacientes >18 años con artritis reumatoide activa clasificada de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (*ACR por sus siglas en inglés*). Los pacientes tenían al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 inflamadas en la aleatorización (4 articulaciones inflamadas y dolorosas para el Estudio II). Tofacitinib de 5 o 10 mg dos veces al día, se administró como monoterapia (Estudio I) y en combinación con FARME (Estudio II) en pacientes con una respuesta inadecuada a aquellos fármacos y en combinación con MTX en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX (Estudios III y IV) o eficacia inadecuada o intolerancia a por lo menos un agente biológico inhibidor del TNF aprobado (Estudio V).

El estudio I fue un estudio de 6 meses de monoterapia, en el cual 610 pacientes con artritis reumatoide moderada a severa que tuvieron respuesta inadecuada a FARME (no biológicos o biológicos) recibieron XELJANZ[®] de 5 o 10 mg dos veces al día o placebo.

En la visita de los 3 meses, todos los pacientes del grupo placebo se cambiaron de forma ciega a un tratamiento predeterminado de XELJANZ[®] 5 o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración primarios a los 3 meses fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20, los cambios en el Cuestionario de Evaluación de Salud e Índice de Discapacidad (*HAQ-DI, por sus siglas en inglés*) y las tasas de Índice de Actividad de la Enfermedad calculado con Velocidad de Sedimentación Globular (*DAS28-4 (ESR), por sus siglas en inglés*) < 2.6.

El Estudio II fue un estudio de doce meses en el cual 792 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron respuesta inadecuada a FARME, recibieron XELJANZ[®] 5 o 10 mg dos veces al día o placebo más el tratamiento con FARME previo (excluyendo los tratamientos con inmunosupresores potentes tales como azatioprina o ciclosporina). En la visita de los 3 meses, los pacientes que no respondieron del grupo placebo se cambiaron de forma ciega a un segundo tratamiento predeterminado de tofacitinib 5 ó 10 mg dos veces al día. Al final de los 6 meses todos los pacientes del grupo placebo se cambiaron de forma ciega al segundo tratamiento predeterminado. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 a los 6 meses, los cambios en el HAQ-DI a los 3 meses y las tasas de DAS28-4 (VSG) < 2.6 a los 6 meses.

El Estudio III fue un estudio de doce meses en el cual 717 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron respuesta inadecuada a MTX. Los pacientes recibieron XELJANZ[®] 5 ó 10 mg dos veces al día, 40 mg de adalimumab vía subcutánea cada dos semanas o placebo más el tratamiento previo con MTX. Los pacientes del grupo placebo fueron cambiados a XELJANZ[®], como en el Estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 a los 6 meses, los cambios en el HAQ-DI a los 3 meses y las tasas DAS28-4 (VSG) < 2.6 a los 6 meses.

El Estudio IV fue un estudio de 2 años con un análisis planeado al primer año en el cual 797 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron respuesta inadecuada a MTX recibieron XELJANZ[®] 5 ó 10 mg dos veces al día o placebo más el tratamiento previo con MTX. Los pacientes del grupo placebo fueron cambiados a XELJANZ[®] como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 a los 6 meses, cambio a partir de la basal en el índice total promedio de Sharp van der Heijde modificado a los 6 meses, los cambios en HAQ-DI a los 3 meses y las tasas de DAS28-4 (VSG) < 2.6 a los 6 meses.

El Estudio V fue un estudio de 6 meses en el cual 399 pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron respuesta inadecuada a por lo menos un agente biológico inhibidor del TNF aprobado recibieron XELJANZ[®] 5 ó 10 mg dos veces al día o placebo más el tratamiento previo con MTX. En la visita de los 3 meses, los pacientes que no respondieron del grupo placebo fueron cambiados de forma ciega al segundo tratamiento predeterminado de XELJANZ[®] 5 ó 10 mg dos veces al día. Los criterios de evaluación primarios a los 3 meses fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20, los cambios en HAQ-DI y las tasas DAS28-4 (VSG) < 2.6.

El Estudio VI fue un estudio de 2 años de monoterapia con un análisis planificado a 1 año en el cual 952 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin tratamiento previo con MTX, recibieron XELJANZ[®] 5 mg ó 10 mg dos veces al día o titulación de la dosis de MTX durante 8 semanas de 10 mg a 20 mg por semana. Los criterios de valoración primarios fueron el cambio medio a partir del valor inicial en el puntaje modificado de van der Heijde (mTSS) a los 6 meses y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR70 de respuesta a los 6 meses.

Respuesta Clínica

Respuesta ACR

Los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ[®] que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios I, II, IV, V y VI se muestran en la tabla 1. En todos los estudios, los pacientes tratados con 5 ó 10 mg dos veces al día presentaron tasas de respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativas a los 3 y 6 meses vs. los pacientes tratados con placebo (o vs. MTX en el Estudio VI).

En el Estudio IV, las tasas de respuesta ACR20/50/70 al Mes 12 se mantuvieron hasta el mes 24.

En el Estudio VI (tabla 1), la diferencia con MTX en ambos grupos de tofacitinib en alcanzar las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fue estadísticamente significativa en todos los puntos temporales ($p \leq 0,0001$). Tofacitinib, administrado como monoterapia en pacientes sin tratamiento previo con MTX, mejoró de manera significativa los signos y síntomas de AR en comparación con MTX. La eficacia observada con tofacitinib se mantuvo hasta el mes 24.

En los Estudios I, II y V, la mejoría en la tasa de respuesta ACR20 contra el placebo se observó en dos semanas.

Durante los periodos controlados de 3 meses (Estudios I y V) y 6 meses (Estudios II, III y IV), los pacientes tratados con XELJANZ[®] a dosis de 10 mg dos veces al día tuvieron mayores tasas de respuesta en comparación con los pacientes tratados con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día. En el Estudio III, los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 a los 6 meses; los cambios en HAQ-DI a los 3 meses y las tasas DAS28-4(VSG) < 2.6 a los 6 meses. Los datos de estos resultados primarios fueron 51.5, 52.6, 47.2 y 28.3%; -0.55, -0.61, -0.49 y -0.24; y 6.2%, 12.5%, 6.7% y 1.1% para los grupos de tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg vía subcutánea cada dos semanas y placebo, respectivamente. Para una variable secundaria pre-especificada, las tasas de respuestas ACR70 a los 6 meses para los grupos de XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día fueron significativamente mayores que para adalimumab (19.9%, 21.9% y 9.1%, respectivamente).

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente de la positividad para factor reumatoide, la edad, el género, la raza, o el estatus de la enfermedad. El tiempo de aparición de la eficacia fue rápido (tan pronto como la semana 2 en los Estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta continuó mejorando con la duración del tratamiento. Como con la respuesta ACR en general en pacientes tratados con XELJANZ[®] 5 mg ó 10 mg dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta ACR mejoró a partir de la basal incluyendo: número de articulaciones inflamadas y dolorosas; la evaluación global por el paciente y por el médico; los valores del Índice de Discapacidad; la evaluación del dolor y la PCR en comparación con los pacientes que recibieron placebo más MTX u otros FARME en todos los estudios.

Respuesta DAS28-4(ESR)

Los pacientes en los estudios fase 3 tuvieron un Índice de Actividad de la Enfermedad promedio (DAS28-4(VSG)) de 6.1 – 6.7 en la basal. Las reducciones significativas en DAS28-4(VSG) a partir de la basal (mejoría promedio) de 1.8-2.0 y 1.9-2.2 se observaron en pacientes tratados con 5 y 10 mg de XELJANZ[®], respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0.7-1.1) a los 3 meses. La proporción de pacientes que alcanzaron remisión clínica DAS28 (DAS28-4(VSG)) en los Estudios II, III y IV fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron 5 mg ó 10 mg de XELJANZ[®] (6-9% y 13-16%, respectivamente) en comparación al 1-3% de los pacientes con placebo a los 6 meses. En el estudio III, los porcentajes de pacientes que alcanzaron DAS28-4(VSG)

< 2.6 que se observaron con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día y adalimumab a los 6 meses fueron 6.2%, 12.5% y 6.7% respectivamente.

En un análisis conjunto de los estudios fase 3, la dosis de 10 mg dos veces al día proporcionó mayores beneficios que 5 mg dos veces al día en múltiples mediciones de signos y síntomas: mejoría a partir de la basal (tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70), cambio promedio a partir de la basal en DAS28 y el alcance del estado de actividad de la enfermedad deseado (DAS28-4 (VSG) < 2.6 o ≤ 3.2). Los mayores beneficios de la dosis de 10 mg sobre la de 5 mg se demostraron en las mediciones más exigentes (es decir, las tasas de respuesta ACR70 y DAS28-4 (VSG) <2.6).

TABLA 1. PORCENTAJE DE PACIENTES CON UNA RESPUESTA ACR

Estudio I: Respuesta Inadecuada a FARME				
Tasa de Respuesta (%)	Tiempo	Placebo N= 120	XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día monoterapia N= 241	XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día monoterapia N= 242
ACR20	Mes 3	27	60	66
	Mes 6	NA	69	71
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR50	Mes 3	13	31	37
	Mes 6	NA	42	47
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR70	Mes 3	6	15	20
	Mes 6	NA	22	29
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
Estudio II: Respuesta Inadecuada a FARME, con mayor frecuencia MTX				
Tasa de Respuesta (%)	Tiempo	Placebo N= 157	XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día FARME N= 311	XELJANZ[®] 10 mg FARME N= 309
ACR20	Mes 3	27	56	65
	Mes 6	31	53	58
	Mes 12	NA	51	57
ACR50	Mes 3	10	27	34
	Mes 6	13	34	37
	Mes 12	NA	33	43
ACR70	Mes 3	2	8	14
	Mes 6	3	13	16
	Mes 12	NA	19	26
Estudio IV: Respuesta Inadecuada a MTX				
Tasa de Respuesta (%)	Tiempo	Placebo + MTX N= 154	XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día + MTX N= 309	XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día + MTX N= 309
ACR20	Mes 3	27	56	66
	Mes 6	25	51	62
	Mes 12	NA	49	56
	Mes 24	NA	41	50
ACR50	Mes 3	8	29	36
	Mes 6	8	32	44

	Mes 12	NA	32	39
	Mes 24	NA	29	40
ACR70	Mes 3	3	11	17
	Mes 6	1	15	22
	Mes 12	NA	19	27
	Mes 24	NA	17	26
	Estudio V: Respuesta Inadecuada a Inhibidor de TNF			
Tasa de Respuesta (%)	Tiempo	Placebo + MTX N= 131	XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX N= 132	XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX + MTX N= 133
ACR20	Mes 3	24	42	48
	Mes 6	NA	52	55
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR50	Mes 3	8	27	28
	Mes 6	NA	37	30
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
ACR70	Mes 3	2	14	11
	Mes 6	NA	16	16
	Mes 12	NA	NA	NA
	Mes 24	NA	NA	NA
Estudio VI: Sin Tratamiento Previo con MTX				
Tasa de Respuesta (%)	Tiempo	MTX N= 184	XELJANZ® 5 mg dos veces al día monoterapia N= 369	XELJANZ® 10 mg dos veces al día monoterapia N= 394
ACR20	Mes 3	52	70	78
	Mes 6	51	71	76
	Mes 12	51	68	72
	Mes 24	42	64	64
ACR50	Mes 3	20	40	50
	Mes 6	27	47	56
	Mes 12	34	50	56
	Mes 24	28	49	49
ACR70	Mes 3	5	20	27
	Mes 6	12	25	38
	Mes 12	15	29	38
	Mes 24	15	34	38

Los resultados de la proporción de pacientes con una respuesta ACR para los Estudios I, II, IV, V y VI se muestran en la Tabla 1. Se observaron resultados similares en el Estudio III.

Los resultados de los componentes de los criterios de la respuesta ACR para los Estudios IV y V se muestran en la Tabla 2. Se observaron resultados similares en los Estudios I, II y III.

TABLA 2. COMPONENTES DE LA RESPUESTA ACR A 3 MESES EN ESTUDIOS IV Y V

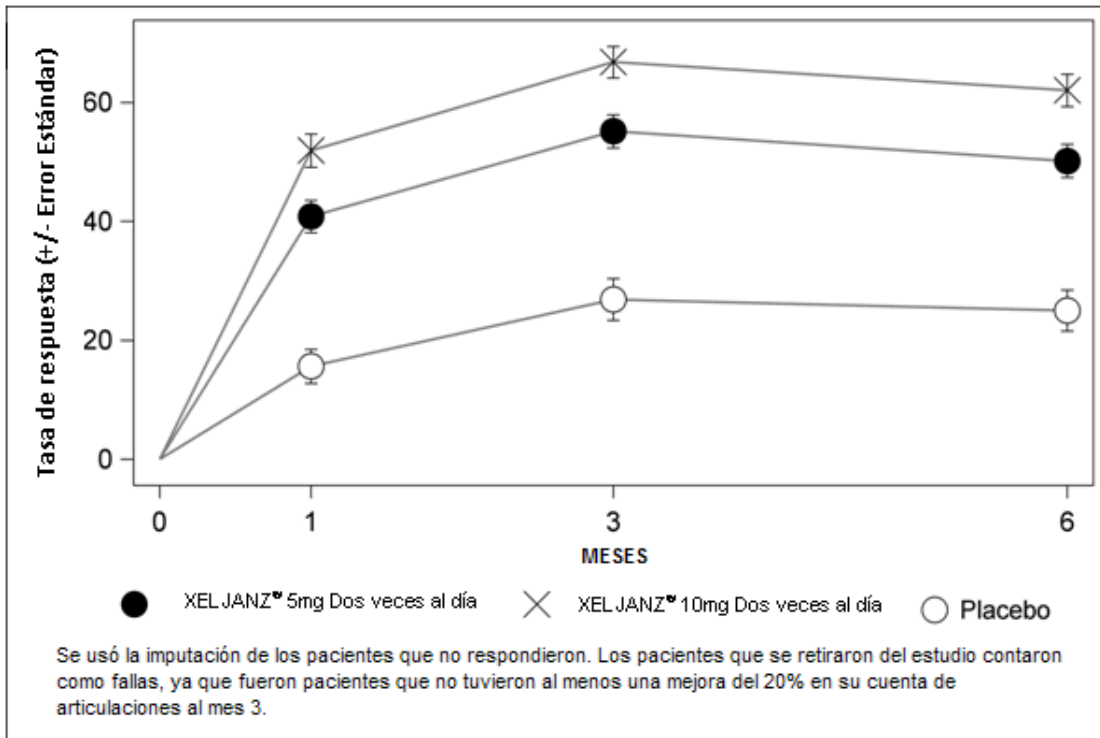
Estudio IV: Respuesta Inadecuada a MTX				
Componente	Tiempo	Placebo + MTX N= 156	XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX N= 316	XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX N= 309
Número de Articulaciones Dolorosas (0-68)	Valor inicial	23	24	23
	Mes 3	18	13	10
Número de Articulaciones Inflamadas(0-66)	Valor inicial	14	14	14
	Mes 3	10	6	6
Dolor ^a	Valor inicial	55	58	58
	Mes 3	47	35	29
Evaluación Global por el Paciente ^a	Valor inicial	54	58	57
	Mes 3	47	35	29
Índice de Discapacidad (HAQ-DI) ^b	Valor inicial	1.31	1.41	1.39
	Mes 3	1.19	1.00	0.84
Evaluación Global del Médico ^a	Valor inicial	56	59	58
	Mes 3	43	30	25
PCR (mg/L)	Valor inicial	13.7	15.5	17.0
	Mes 3	14.6	6.9	4.4
Estudio V: Respuesta Inadecuada a Inhibidor de TNF				
Component	Tiempo	Placebo + MTX N= 132	XELJANZ® 5 mg dos veces al día + MTX N= 133	XELJANZ® 10 mg dos veces al día + MTX N= 134
Número de Articulaciones Dolorosas (0-68)	Valor inicial	28	28	28
	Mes 3	21	16	13
Número de Articulaciones Inflamadas (0-66)	Valor inicial	17	16	17
	Mes 3	12	8	7
Dolor ^a	Valor inicial	61	66	60
	Mes 3	53	39	38
Evaluación Global por el Paciente ^a	Valor inicial	62	65	59
	Mes 3	53	41	37
Índice de Discapacidad (HAQ-DI) ^b	Valor inicial	1.63	1.60	1.50
	Mes 3	1.44	1.20	1.10
Evaluación Global por el Médico ^a	Valor inicial	64	65	59
	Mes 3	44	35	31
CRP (mg/L)	Valor inicial	16.7	19.3	15.7
	Mes 3	18.2	6.2	4.8

^aEscala visual análoga: 0 = Mejor, 100 = Peor

^bÍndice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías; vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar y actividades

El porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 por visita para el Estudio IV se muestra en la Figura 2. Se observaron respuestas similares en los Estudios I, II, III y V.

FIGURA 2. PORCENTAJE DE PACIENTES CON RESPUESTA ACR20 POR VISITA PARA EL ESTUDIO IV



Respuesta Radiográfica

Se realizaron dos estudios para evaluar el efecto de XELJANZ® en el daño estructural de las articulaciones. En los Estudios IV y VI se evaluó la inhibición de la progresión del daño estructural de las articulaciones y expresado como el cambio promedio desde el valor inicial en la puntuación del mTSS y sus componentes, el índice de erosión y el índice de disminución del espacio articular (JSN por sus siglas en inglés) a los 6 y 12 meses. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS menor o igual a 0.5) también se midió.

En el Estudio IV, la administración de XELJANZ® 10 mg dos veces al día más MTX de base tuvo como resultado una inhibición significativamente mayor de la progresión del daño estructural en comparación con placebo más MTX a los 6 y 12 meses. Cuando se administró una dosis de 5 mg dos veces al día, XELJANZ® más MTX mostraron efectos similares en la progresión promedio del daño estructural (sin significancia estadística). El análisis de los puntajes de erosión y JSN fue coherente con los resultados generales. Estos resultados se muestran en la Tabla 3.

En el grupo de placebo más MTX, un 78% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica a los seis meses, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg o 10 mg dos veces al día respectivamente, más MTX, ambos de importancia vs. placebo más MTX.

Tabla 3: Cambios Radiográficos a los 6 y 12 Meses

	Estudio IV				
	Placebo + MTX N= 139 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 5 mg dos veces al día + MTX N= 277 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia media a partir de placebo ^b (IC)	XELJANZ [®] 10 mg dos veces al día + MTX N= 290 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia media a partir de placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Mes 6	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)	0.1 (2.0)	-0.4 (-0.8, 0.0)
Mes 12	1.0 (3.9)	0.3 (3.0)	-0.6 (-1.3, 0.0)	0.1 (2.9)	-0.9 (-1.5, -0.2)
Puntaje de erosión ^c					
Valor inicial	14 (19)	14 (24)	-	18 (28)	-
Mes 6	0.1 (1.0)	0.1 (1.0)	-0.1 (-0.3, 0.1)	0.0 (0.7)	-0.1 (-0.3, 0.1)
Mes 12	0.3 (2.0)	0.2 (1.7)	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.0 (1.1)	-0.3 (-0.6, 0.0)
Puntaje JSN ^c					
Valor inicial	18 (24)	17 (25)	-	20 (28)	-
Mes 6	0.3 (1.5)	0.1 (1.1)	-0.3 (-0.6, 0.1)	0.1 (1.8)	-0.3 (-0.6, 0.0)
Mes 12	0.7 (2.9)	0.1 (1.9)	-0.5 (-1.0, 0.0)	0.1 (2.6)	-0.6 (-1.1, -0.1)

^aDE = Desviación Estándar

^bDiferencia entre medias de cuadrados mínimos XELJANZ[®] menos placebo (IC de 95% = intervalo de confianza del 95%)

^cLos datos a los 6 y 12 meses son los cambios medios desde el valor inicial.

En el Estudio VI, la monoterapia con XELJANZ[®] resultó en una inhibición significativamente mayor en la progresión del daño estructural en comparación con MTX a los 6 meses y 12 meses, tal cual se muestra en la Tabla 4, lo cual también se mantuvo a los 24 meses. El análisis de los puntajes de erosión y JSN fue coherente con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 70% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica en comparación con el 84% y el 90% de los pacientes tratados con XELJANZ[®] 5 mg o 10 mg dos veces al día respectivamente, ambos estadísticamente significativos vs. MTX.

Tabla 4: Cambios Radiográficos a los 6 y 12 Meses

	Estudio VI				
	MTX N= 166 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 5 mg dos veces al día N= 346 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 5 mg dos veces al día Diferencia media a partir de MTX ^b (IC)	XELJANZ [®] 10 mg dos veces al día N= 369 Media (DE) ^a	XELJANZ [®] 10 mg dos veces al día Diferencia media a partir de MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Valor inicial	17 (29)	20 (40)	-	19 (39)	-
Mes 6	0.8 (2.7)	0.2 (2.3)	-0.7 (-1.0, -0.3)	0.0 (1.2)	-0.8 (-1.2, -0.4)
Mes 12	1.3 (3.7)	0.4 (3.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.0 (1.5)	-1.3 (-1.8, -0.8)
Puntaje de erosión ^c					
Valor inicial	8 (15)	10 (21)	-	9 (20)	-
Mes 6	0.5 (1.9)	0.1 (1.4)	-0.4 (-0.7, -0.2)	0.0 (0.7)	-0.5 (-0.7, -0.3)
Mes 12	0.6 (2.2)	0.1 (1.6)	-0.6 (-0.8, -0.3)	0.0 (1.0)	-0.7 (-0.9, -0.4)
Puntaje JSN ^c					
Valor inicial	8 (16)	11 (21)	-	9 (20)	-
Mes 6	0.4 (1.3)	0.1 (1.4)	-0.2 (-0.5, 0.0)	0.1 (0.9)	-0.3 (-0.5, -0.1)
Mes 12	0.6 (2.1)	0.3 (2.1)	-0.4 (-0.7, 0.0)	0.0 (0.9)	-0.6 (-0.9, -0.3)

^aDE = Desviación Estándar

^bDiferencia entre medias de cuadrados mínimos XELJANZ[®] menos MTX (IC de 95% = intervalo de confianza del 95%)

^cLos datos a los 6 y 12 meses son los cambios medios desde el valor inicial.

Respuesta en la Función Física e Índice de Discapacidad

La mejoría en la calidad de vida fue medida por el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día demostraron mejoría significativa a partir de la basal en la calidad de vida comparada con el placebo a los 3 meses (Estudios I, II, III y V) y 6 meses (Estudios II y III). Los pacientes tratados con tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día demostraron una significativa mejoría en la calidad de vida comparado con placebo a partir de la semana 2 en los Estudios I y II. En el Estudio III, el promedio de mejoría en HAQ-DI se mantuvo por 12 meses en pacientes tratados con XELJANZ[®]. Las mejorías promedio de HAQ-DI se mantuvieron por 36 meses en los estudios abiertos de extensión en curso. En comparación con los pacientes tratados con adalimumab, a los 3 meses, los pacientes en el grupo de XELJANZ[®] de 5 mg dos veces al día tuvieron resultados similares a partir de la basal en los valores de HAQ-DI y los pacientes tratados con 10 mg dos veces al día tuvieron disminuciones significativamente mayores en HAQ-DI. El cambio medio en HAQ-DI desde el valor inicial a los tres meses en los Estudios I a VI se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Cambio Medio a partir del Valor Inicial de HAQ-DI

Estudio I: Respuesta Inadecuada a FARME				
Tiempo	Placebo N= 109	XELJANZ[®] 5 mg monoterapia dos veces al día N= 237	XELJANZ[®] 10 mg monoterapia dos veces al día N= 227	
Cambio medio de LS en HAQ-DI a los 3 meses ^a	-0.19	-0.50**	-0.57**	
Estudio II: Respuesta Inadecuada a FARME				
	Placebo + FARME N= 147	XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día + FARME N= 292	XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día + FARME N= 292	
Cambio medio de LS en HAQ-DI a los 3 meses ^a	-0.21	-0.46**	-0.56**	
Estudio III: Respuesta Inadecuada a MTX				
	Placebo + MTX N= 98	XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día + MTX N= 188	XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día + MTX N= 185	Adalimumab 40 mg una vez QOW + MTX N= 190
Cambio medio de LS en HAQ-DI a los 3 meses ^a	-0.24	-0.55**	-0.61**	-0.49**
Estudio IV: MTX Respuesta Inadecuada a MTX				
	Placebo+MTX N= 146	XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día + MTX N= 294	XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día + MTX N= 300	
Cambio medio de LS en HAQ-DI a los 3 meses ^a	-0.15	-0.40 ^b	-0.54	
Estudio V: Respuesta Inadecuada a Inhibidor de TNF				
	Placebo N= 118	XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día + MTX N= 117	XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día + MTX N= 125	
Cambio medio de LS en HAQ-DI a los 3 meses ^a	-0.18	-0.43**	-0.46**	
Estudio VI: Sin Tratamiento Previo con MTX: Monoterapia				
	Placebo + MTX N= 171	XELJANZ[®] 5 mg monoterapia dos veces al día N= 355	XELJANZ[®] 10 mg monoterapia dos veces al día N= 381	
Cambio medio de LS en HAQ-DI a los 3 meses ^a	-0.47	-0.75**	-0.85**	

a. Criterio primario de valoración de la eficacia.

b. No pudo declararse la importancia estadística en el Estudio IV debido a un retroceso en el procedimiento.

** $p < 0.0001$, XELJANZ[®] vs. placebo + MTX/FARME

Los resultados se obtienen de un modelo lineal longitudinal con cambio a partir del valor inicial como una variable dependiente y tratamiento, valor inicial, y región como efectos fijos y paciente como efecto aleatorio

IC = intervalo de confianza, FAS = conjunto de análisis completos, LS = cuadrados mínimos, N = número de pacientes, MTX = metotrexato, QOW = cada dos semanas, HAQ-DI = Índice de Discapacidad de Cuestionario de Evaluación de Salud

La calidad de vida relacionada a la salud fue evaluada con la Encuesta de Salud Breve (SF-36 por sus siglas en inglés) en los 5 estudios. En estos estudios los pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría mayor comparado con el grupo placebo en los 8 dominios de la SF-36 así como en el Resumen de Componentes Físicos (PCS por sus siglas en inglés) y el Resumen de Componentes Mentales (MCS por sus siglas en inglés) a los 3 meses. Los dos grupos tratados con XELJANZ[®] exhibieron mejoría significativamente mayor a partir de la basal en comparación con el placebo en los 8 dominios, así como en el PCS y en el MCS a los 3 meses en los Estudios I, IV y V. En los Estudios III y IV las mejorías en SF-36 se mantuvieron por 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ[®].

La mejoría en la fatiga fue evaluada mediante la escala funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-F por sus siglas en inglés) a los 3 meses en todos los estudios. Los pacientes que recibieron tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día mostraron una mejoría significativamente mayor desde la basal en la fatiga en comparación con el placebo en los 5 estudios. En los Estudios III y IV, las mejorías promedio en FACIT-F se mantuvieron hasta por 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ[®].

La mejoría en el sueño fue evaluada mediante los apartados I y II del Índice de Problemas de Sueño de la escala de los desenlaces médicos del estudio del sueño (MOS-Sleep, por sus siglas en inglés) a los 3 meses en todos los estudios. Los pacientes que recibieron XELJANZ[®] 5 o 10 mg dos veces al día demostraron mejoría significativamente mayor a partir de la basal en ambas escalas en comparación con el placebo en los Estudios II, III y IV. En los Estudios III y IV las mejorías promedio en ambas escalas se mantuvieron hasta por 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ[®].

La mejoría en la productividad fue evaluada con el Cuestionario de Limitaciones Laborales (WLQ por sus siglas en inglés) a los 3 meses en todos los estudios. Los pacientes que recibieron XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día demostraron mejoría significativamente mayor a partir de la basal en la escala de los resultados obtenidos en el trabajo global comparado con el placebo en los Estudios III, IV y V. En los Estudios III y IV, las mejorías globales promedio en los resultados obtenidos se mantuvieron hasta por 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ[®] 10 mg dos veces al día.

Durabilidad de las respuestas clínicas

La durabilidad del efecto fue evaluada por las tasas de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, media de HAD-QI y media de DAS28-4(ESR) en estudios IR de Fase 3 de FARME con una duración de al menos un año. La eficacia se mantuvo en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib hasta el final de los estudios. La evidencia de la persistencia de la eficacia con el tratamiento con tofacitinib por hasta 7 años también se provee mediante datos en dos estudios abiertos a largo plazo de seguimiento, uno de ellos en curso y otro completado.

6. CONTRAINDICACIONES

El tratamiento con XELJANZ[®] no debe ser iniciado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquier excipiente de la fórmula.

- Evidencia clínica o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.
- Infecciones activas severas.
- Insuficiencia hepática severa.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Infecciones Serias

Las infecciones serias y en ocasiones fatales debido a bacterias, micobacterias, hongos, virus y otros patógenos oportunistas han sido reportadas en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, incluyendo FARME biológicos y XELJANZ[®]. Las infecciones serias más comúnmente reportadas con XELJANZ[®] incluyen: neumonía, celulitis, herpes zóster, infección de vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas: tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococos, candidiasis esofágica, herpes zóster diseminado, citomegalovirus, infecciones por virus BK y listeriosis fueron reportados con XELJANZ[®]. Algunos pacientes se presentaron con enfermedad diseminada más que localizada y pacientes con artritis reumatoide a menudo recibían tratamiento concomitante con agentes inmunomoduladores como: metotrexato o corticoesteroides los cuales, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. Otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos, pueden también ocurrir (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

XELJANZ[®] no debe iniciarse en pacientes con infección activa, incluyendo infecciones localizadas. Los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser considerados antes de iniciar XELJANZ[®] en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en aquellos que han sido expuestos a tuberculosis, con antecedentes de una infección seria u oportunista, o que han residido o viajado a áreas endémicas de tuberculosis o micosis endémicas; o han estado bajo condiciones que puedan predisponerlos a una infección.

Los pacientes deben ser vigilados cercanamente por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ[®]. XELJANZ[®] debe ser interrumpido si el paciente desarrolla infección seria, infección oportunista o septicemia. El paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con XELJANZ[®] debe someterse a pruebas diagnósticas rápidas y completas adecuadas a un paciente inmunocomprometido: se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser cuidadosamente vigilado.

Debido a que hay una alta incidencia de infecciones en ancianos y en la población de pacientes diabéticos en general, se debe proceder con cuidado cuando se trate a personas de la tercera edad (ver la sección Reacciones secundarias y adversas). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ[®], un inhibidor de la Janus-cinasa (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de infección puede ser mayor con grados crecientes de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos en la evaluación del riesgo individual de infección del paciente. El criterio para interrupción y el monitoreo para linfopenia se desarrollan en la sección Dosis y Vía de Administración.

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados en busca de infecciones latentes o activas antes de y por los lineamientos aplicables durante la administración de XELJANZ[®].

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con el tratamiento estándar contra la tuberculosis previo a la administración de XELJANZ®.

La terapia antifúngica también debe ser considerada previa a la administración de XELJANZ® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se pueda confirmar un curso de tratamiento adecuado y pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo para infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un especialista con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para ayudar en la decisión sobre el inicio apropiado de la terapia antifúngica en cada caso individual.

Los pacientes deben ser vigilados de cerca sobre el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis incluyendo pacientes con resultados negativos para infección latente de tuberculosis antes de iniciar la terapia.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral en el tratamiento con FARME. En estudios clínicos con XELJANZ®, se observaron casos de reactivación de virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster). Se han notificado casos posteriores a la comercialización de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con XELJANZ®. El impacto de XELJANZ® en la hepatitis viral crónica es desconocido. Los pacientes con resultados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe llevarse a cabo control para hepatitis viral según los lineamientos clínicos locales antes de comenzar la terapia con tofacitinib.

El riesgo de herpes zoster aparenta ser mayor en pacientes Japoneses y Coreanos tratados con XELJANZ®.

Tumores Malignos y Trastorno Linfoproliferativo (Excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® antes de iniciar la terapia en pacientes con antecedentes o actualmente con neoplasias malignas diferentes al cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratados con éxito, o cuando se considere la continuación de XELJANZ® en pacientes que desarrollan neoplasias malignas. Existe la posibilidad de que XELJANZ® afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con XELJANZ®. Los pacientes con artritis reumatoide, particularmente aquellos con enfermedad altamente activa, y los pacientes con psoriasis pueden tener un riesgo mayor (hasta 7 veces) que la población general para el desarrollo de linfoma. El papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfoma es incierto.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan abajo.

Artritis Reumatoide

En estudios clínicos de Fase 3 controlados en pacientes con artritis reumatoide, 26 neoplasias malignas (excluyendo CPNM) incluyendo 5 casos de linfoma fueron

diagnosticadas en 26 pacientes que recibieron XELJANZ[®]/XELJANZ[®] más FARME y 2 en 2 pacientes del grupo que recibió adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo que recibió metotrexato, en el grupo placebo/placebo más FARME ningún paciente las desarrolló. 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) fueron tratados con XELJANZ[®] hasta por 2 años mientras que aproximadamente 680 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo por un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-año de observación) fueron tratados con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue de 0.66 y 0.13 eventos por cada 100 pacientes-año, respectivamente, en los grupos con XELJANZ[®].

En la vigilancia de seguridad a largo plazo (4867 pacientes) en estudios de artritis reumatoide, la tasa de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) y linfoma fue 0.97 y 0.09 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, consistente con la tasa observada en el período controlado.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado sobre casos de cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel para pacientes que tienen aumento en el riesgo de contraer cáncer de piel (ver la tabla 5 en la sección Reacciones Adversas).

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos a pesar de que el papel de la inhibición de JAK en estos eventos es desconocido. Los eventos fueron reportados principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide la tasa de incidencia de perforación gastrointestinal a lo largo de todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento en todas las dosis fue de 0.11 eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ[®]. Los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban recibiendo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) concomitantes y/o corticosteroides. La contribución relativa de estos medicamentos concomitantes en comparación con XELJANZ[®] sobre el desarrollo de perforaciones gastrointestinales es desconocida.

XELJANZ[®] debe ser usado con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presenten un nuevo inicio de síntomas abdominales deben ser evaluados rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad a medicamentos en pacientes que reciben XELJANZ[®]. Algunos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tienen antecedentes de alergias múltiples. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, interrumpa inmediatamente el tofacitinib mientras evalúa la posible causa o las causas de la reacción.

Vacunas

No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas con virus vivos a pacientes que reciben XELJANZ[®]. Se recomienda que las vacunas con virus vivos atenuados no se suministren de forma concurrente con XELJANZ[®]. Se

recomienda que todos los pacientes sean regularizados con todas las inmunizaciones de acuerdo con su protocolo de inmunización antes de iniciar la terapia de XELJANZ[®]. El intervalo entre la vacunación y el inicio del tratamiento con tofacitinib debe estar en concordancia con los lineamientos actuales de vacunación en relación con los agentes inmunomoduladores. De manera coherente con estos lineamientos, si se administra una vacuna de herpes zoster, debe administrarse solamente a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o aquellos que resulten seropositivos para el virus de varicela zoster. La vacunación debe ocurrir al menos dos semanas pero de preferencia 4 semanas antes del comienzo de la administración de agentes inmunomoduladores como el tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con la vacuna contra la influenza y la vacunas neumocócica polisacárida en pacientes con artritis reumatoidea que estaban iniciando la toma de tofacitinib 10 mg o de placebo, dos veces al día. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna contra la influenza (incremento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en el grupo de tratamiento con tofacitinib (57%) y en el grupo de placebo (62%). Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna neumocócica polisacárida (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de tofacitinib (62%) y con una monoterapia de metotrexato (62%) en comparación con los que recibieron placebo (77%). La reducción en la tasa de respuesta fue mayor en los pacientes que recibieron ambos, tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Otro estudio de vacunas evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con la vacuna contra la influenza y la vacuna neumocócica polisacárida en pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna contra la influenza y a la vacuna neumocócica. De manera coherente con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tofacitinib y MTX tuvieron una tasa de respuesta menor a la vacuna neumocócica polisacárida en comparación con los tratados con una monoterapia de tofacitinib (66% frente a 89%).

Un estudio controlado en pacientes con artritis reumatoide con metotrexato de base evaluó las respuestas humoral y mediada por células a la inmunización con una vacuna de virus vivo atenuado (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zoster. La inmunización ocurrió de 2 a 3 semanas antes del comienzo de un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas luego de la inmunización con la vacuna de zoster, los que recibieron tofacitinib y placebo mostraron respuestas humoral y mediada por células similares (cambio de incremento medio de anticuerpos IgG VZV de 2.11 para los que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1.74 con placebo dos veces al día; incremento de ≥ 1.5 veces en el 57% de los que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron placebo; cambio de incremento medio de células T VZV formadoras de puntos en el ensayo de puntos por inmunoabsorción unida a enzimas (ELISPOT) 1.5 con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1.29 en placebo dos veces al día), Estas respuestas fueron similares a aquellas observadas en voluntarios sanos de 50 años de edad o mayores.

En este estudio un paciente experimentó diseminación de la cepa del virus varicela zoster de la vacuna, 16 días luego de la vacunación. El paciente no había estado expuesto al virus de la varicela anteriormente, como se evidenció por la ausencia de antecedentes de infección por varicela y la ausencia de anticuerpos de varicela en el periodo inicial. Se interrumpió el tratamiento con tofacitinib y el paciente se recuperó luego del tratamiento con dosis estándar de la medicación antiviral. Análisis posteriores mostraron que este paciente produjo células T anti varicela y respuestas de anticuerpos robustas a la vacuna aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no a

las 2 semanas posteriores a la vacunación, como se esperaba para una infección principal.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal severa (ver las secciones de Precauciones generales y propiedades farmacocinéticas). En ensayos clínicos, XELJANZ[®] no fue evaluado en pacientes con valores basales de depuración de creatinina (estimada por la ecuación de Cockcroft-Gault) < 40 mL/min (ver las secciones Dosis y vía de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver la sección Dosis y Vía de Administración). XELJANZ[®] no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver la sección Dosis y Vía de Administración).

En ensayos clínicos, XELJANZ[®] no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva a VHB o VHC.

Combinación con otras Terapias

Artritis Reumatoide

XELJANZ[®] no ha sido estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con AR en combinación con FARME biológicos tales como los antagonistas del TNF, antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la co-estimulación e inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina, debido a la posibilidad de mayor inmunosupresión y mayor riesgo de infecciones.

Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han efectuado estudios formales sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios adecuados ni bien controlados sobre el uso de XELJANZ[®] en mujeres embarazadas. Tofacitinib ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos, y tiene efectos en la fertilidad de ratas hembras, el alumbramiento y el desarrollo peri/postnatal (ver la sección Precauciones en relación con el efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). XELJANZ[®] no debe ser usado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo sobre la utilización de anticoncepción durante el tratamiento con XELJANZ[®] y por al menos 4 semanas después de la última dosis.

Lactancia

Tofacitinib es secretado en la leche materna de ratas lactantes (ver la sección Precauciones en relación con el efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). No se sabe si tofacitinib es secretado en la leche humana. Las mujeres no deben lactar cuando son tratadas con XELJANZ[®].

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen a 6 estudios multicéntricos, controlados, doble ciego de duración variable entre 6 meses y 24 meses (Estudios I-IV, ver la sección Farmacocinética y Farmacodinamia). En estos estudios, 3200 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) en monoterapia y XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o 10 mg dos veces al día (969 pacientes) en combinación con FARME (incluyendo metotrexato).

Todos los pacientes en estos estudios padecían artritis reumatoide moderada a severa. La edad media de la población del estudio de XELJANZ[®] fue de 52.1 años y 83.2% fueron mujeres.

La vigilancia de la seguridad en la población de pacientes a largo plazo incluye a todos los pacientes que participaron en un estudio doble ciego controlado (incluyendo estudios de desarrollo temprano) y posteriormente se incluyeron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (Fase 1, 2, 3 y estudios de extensión a largo plazo) fueron tratados con cualquier dosis de XELJANZ[®] por una duración media de 3.13 años, con 19405.8 pacientes-año acumulados de exposición total al medicamento con base en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ[®].

Experiencia en Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas serias más comunes en artritis reumatoide fueron infecciones graves (ver la sección Precauciones generales).

Artritis Reumatoide

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en artritis reumatoide durante los primeros 3 meses en ensayos clínicos controlados (que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con monoterapia de XELJANZ[®] o en combinación con FARME) fueron dolor de cabeza, infecciones de vías respiratorias altas, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego con metotrexato o con placebo fue 3.8% para pacientes que tomaron XELJANZ[®] y 3.2% para pacientes tratados con el placebo. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la suspensión de tofacitinib fueron infecciones. Las infecciones más comunes que resultaron en el abandono de la terapia fueron herpes zóster y neumonía.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) enlistadas en la tabla siguiente son presentadas por grupo sistémico y categorías de frecuencia (SOC), por sus siglas en inglés, definidas usando la siguiente conversión: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$).

Dentro de cada SOC, se presentan los efectos no deseados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento de acuerdo a grupo sistémico y categoría de frecuencia (AR)^a

Clase de sistema u órgano	Reacciones Adversas	Categoría de frecuencia (%)
Infecciones e Infestaciones	Nasofaringitis	7.4 (Común)
	Infección del tracto urinario	5.0 (Común)
	Bronquitis	4.4 (Común)
	Herpes zóster	3.5 (Común)
	Sinusitis	2.4 (Común)
	Influenza	2.2 (Común)
	Faringitis	1.9 (Común)
	Neumonía	1.5 (Común)
	Infección viral	0.6 (No común)
	Gastroenteritis viral	0.2 (No común)
	Herpes simple	0.7 (No común)
	Celulitis	0.7 (No común)
	Pielonefritis	0.2 (No común)
	Diverticulitis	0.2 (No común)
	Tuberculosis	0.2 (No común)
	Sepsis	0.08 (Rara)
	Meningitis criptocócica ^d	-
	Infección micobacteriana atípica ^b	-
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^b	-
	Urosepsis	-
	Artritis bacteriana ^c	0.08 (Rara)
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^b	-
	Encefalitis ^b	-
	Fascitis necrotizante ^b	-
	Bacteriemia ^b	-
	Bacteriemia estafilocócica ^b	-
	Neumonía bacteriana ^b	-
Tuberculosis diseminada	0.03 (Rara)	
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	0.03 (Rara)	

	Neumonía bacteriana	0.03 (Rara)
	Infección por citomegalovirus	-
Neoplasia benigna, maligna y no específica (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no melanoma ^d	0.2 (No común)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Anemia	2.7 (Común)
	Leucopenia	0.9 (No común)
	Neutropenia	0.5 (No común)
	Linfopenia	0.1 (No común)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al fármaco ^e	1.0 (Común)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperlipidemia	0.9 (No común)
	Dislipidemia	1.2 (Común)
	Deshidratación	0.2 (No común)
Trastornos psiquiátricos	Insomnia	1.1 (Común)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5.6 (Común)
	Parestesia	0.8 (No común)
Trastornos vasculares	Hipertensión	5.0 (Común)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2.6 (Común)
	Disnea	0.8 (No común)
	Congestión nasal	0.5 (No común)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4.3 (Común)
	Náusea	4.3 (Común)
	Dispepsia	2.8 (Común)
	Dolor abdominal	1.8 (Común)
	Vómito	2.0 (Común)
	Gastritis	1.8 (Común)
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0.6 (No común)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	2.0 (Común)
	Prurito	0.5 (No común)
	Eritema	0.3 (No común)
Trastornos	Artralgia	2.9

musculoesqueléticos y del tejido conectivo		(Común)
	Dolor musculoesquelético	0.9 (No común)
	Inflamación articular	0.3 (No común)
	Tendinitis	0.5 (No común)
Sistemas generales y reacciones en el sitio de administración	Edema periférico	2.6 (Común)
	Fatiga	1.2 (Común)
	Pirexia	1.4 (Común)
Investigaciones	Aumento de creatinfosfocinasa sanguínea	3.6 (Común)
	Aumento de peso	2.5 (Común)
	Aumento de la gama-glutamyl transferasa	1.3 (Común)
	Aumento de colesterol en sangre	0.8 (No común)
	Incremento de lipoproteínas de baja densidad	0.3 (No común)
	Aumento de enzimas hepáticas	1.0 (Común)
	Aumento de creatinina en sangre	0.8 (No común)
	Aumento en las transaminasas	0.5 (No común)
	Prueba de función hepática anormal	0.2 (No común)
	Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Esguince de ligamento
Contractura muscular		0.4 (No común)

a Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3
b Las reacciones adversas a los medicamentos solo se informaron en estudios de extensión a largo plazo de etiqueta abierta; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas de drug en ensayos aleatorizados de Fase 3.
c La frecuencia de la artritis bacteriana se determina mediante frecuencias combinadas para las RP de la artritis bacteriana y la artritis infecciosa.
d CPNM identificado como ADR en 2013; El CPNM no es un PT: la frecuencia se determina combinando frecuencias para los RP del cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de la piel.
e Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticarial). Algunos eventos también se observaron en ensayos clínicos.

Infecciones Generales

Artritis Reumatoidea

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 de 6 meses y 24 meses, las tasas de infecciones en el grupo con monoterapia de XELJANZ[®] de 5 mg dos veces al día (616 pacientes en total) y 10 mg dos veces al día (642 pacientes en total) fueron de 16.2% (100 pacientes) y 17.9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18.9% (23 pacientes) en el grupo con placebo (122 pacientes en total). En estudios de 6 meses, 12 meses o 24 meses de duración con antecedentes de FARME, las tasas de infecciones en el grupo con XELJANZ[®] de 5 mg dos veces al día (973 pacientes en total) y 10 mg dos veces al día (969 pacientes en total) más el FARME fue de 21.3% (207

pacientes) y 21.8% (211 pacientes), respectivamente, comparado con el 18.4% (103 pacientes) en el grupo placebo más FARME (559 pacientes en total).

Las infecciones más comúnmente reportadas fueron infecciones de vías respiratorias altas y nasofaringitis (3.7% y 3.2%, respectivamente).

La tasa global de infecciones con XELJANZ[®] en la población expuesta (4867 pacientes en total), vigilando la seguridad a largo plazo fue de 46.1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43.8 y 47.2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para pacientes con monoterapia (1750 pacientes en total), las tasas fueron de 48.9 y 41.9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para pacientes con historial de FARME (3117 en total), las tasas fueron de 41.0 y 50.3 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de 6 meses y 24 meses, la tasa de infecciones graves en el grupo con monoterapia de XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día fue de 1.7 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con monoterapia de XELJANZ[®] de 10 mg dos veces al día fue de 1.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año, la tasa fue de 0 eventos por cada 100 pacientes-año para el grupo con placebo y la tasa fue de 1.9 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para el grupo de metotrexato.

En estudios de duración de 6, 12 o 24 meses, la tasa de infecciones graves en el grupo con monoterapia de XELJANZ[®] más FARME 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día fueron 3.6 y 3.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año, respectivamente, comparado con 1.7 eventos por cada 100 pacientes-año para el grupo con placebo más FARME.

En la población expuesta de seguridad a largo plazo las tasas globales de infecciones serias fueron de 2.4 y 3.0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día de grupos de XELJANZ[®], respectivamente. Las infecciones graves más comúnmente reportadas con XELJANZ[®] incluyen neumonía, herpes zóster, infección de vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas (ver la sección Precauciones generales).

De los 4271 pacientes que se reclutaron en los Estudios I a V, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años o más, incluyendo 85 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infecciones serias entre los pacientes tratados con XELJANZ[®] de 65 años o más fue mayor que en aquéllos de menos de 65 años. Debido a que hay mayor incidencia de infecciones en ancianos en general, se debe tener precaución cuando se trate a ancianos.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de XELJANZ[®], los pacientes japoneses y coreanos aparentan presentar una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones

Experiencia Clínica en Pacientes con Artritis Reumatoide No Tratados Previamente con Metotrexato

EL Estudio VI fue un estudio clínico controlado por principio activo en pacientes con AR no tratados previamente con metotrexato (ver Farmacocinética y Farmacodinamia,

Propiedades Farmacocinéticas). La experiencia en seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, en artritis reumatoide, la disminución confirmada en conteo de linfocitos < 500 células/mm³ se presentó en 0.23% de los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados.

En la población de seguridad a largo plazo, en artritis reumatoide, la disminución confirmada en el conteo de linfocitos < 500 células/mm³ se presentó en 1.3% de los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados.

El conteo de linfocitos confirmados < 500 células/mm³ se asociaron con incremento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (ver la sección Precauciones generales).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados, en artritis reumatoide, ocurrieron disminuciones confirmadas en el Recuento Absoluto de Neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) por debajo de 1000 células/mm³ en 0.08% de los pacientes para las dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día. No se observaron disminuciones confirmadas en el ANC por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo relación clara entre la neutropenia y la presencia de infecciones graves.

En la población vigilada para seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el ANC fueron consistentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (ver la sección Precauciones generales).

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis Reumatoide

Los incrementos confirmados en las enzimas hepáticas > 3 veces el límite superior normal (*ULN por sus siglas en inglés*) (3x ULN) no se observaron frecuentemente. En pacientes que experimentaron elevación de enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis del FARME concomitante, la interrupción de XELJANZ[®] o reducción de la dosis de XELJANZ[®], demostró reducción o normalización de las enzimas hepáticas.

En la porción controlada del estudio de monoterapia fase 3 (0-3 meses), (Estudio I, ver la sección Farmacocinética y Farmacodinamia) se observaron elevaciones de TGP $> 3x$ ULN en el 1.65%, 0.41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron elevaciones de TGO $> 3x$ ULN en el 1.65%, 0.41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia Fase 3 (0-24 meses) (Estudio VI, ver Sección 5.1) se observaron elevaciones de TGP $> 3x$ ULN en el 7.1%, 3.0% y 3.0% de los pacientes que recibieron metotrexato, XELJANZ[®] 5 mg, y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio las elevaciones de TGO $> 3x$ ULN se observaron en el 3.3%, 1.6% y 1.5% de los pacientes que recibieron metotrexato, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la porción controlada de los estudios Fase 3 con historial de FARME (0-3 meses) (Estudio II-V, ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia), se observaron elevaciones de TGP $> 3x$ ULN en el 0, % 0.52% y 0.62% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio,

se observaron elevaciones de TGO > 3x ULN en el 0.36%, 0.31% y 0.10% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos

Los incrementos en el perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron valorados por primera vez un mes después del inicio de XELJANZ® en ensayos clínicos controlados doble ciego de artritis reumatoide. Los incrementos se observaron en este punto de corte y se mantuvieron estables posteriormente.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros de lípidos a partir de la basal hasta el final del estudio (6-24 meses) en los estudios clínicos en artritis reumatoide controlados se resumen a continuación:

- El colesterol LDL incrementó 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® de 10 mg dos veces al día a los 12 meses, e incrementó 16% en el grupo de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 19% en el grupo de XELJANZ® de 10 mg dos veces al día a los 24 meses.
- El colesterol HDL incrementó 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® de 10 mg dos veces al día a los 12 meses, e incrementó 19% en el grupo de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® de 10 mg dos veces al día a los 24 meses.

Al momento del abandono del tratamiento con tofacitinib, los niveles de lípidos volvieron al valor inicial

En artritis reumatoide, las proporciones medias de colesterol LDL/HDL y las proporciones de apoproteína B (ApoB)/ApoA1 se mantuvieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un estudio clínico controlado, los incrementos del colesterol LDL, triglicéridos y de la ApoB descendieron a niveles pretratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

En la vigilancia de población de seguridad a largo plazo, los incrementos en el perfil lipídico fueron consistentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones que afectan el uso de XELJANZ®

Debido a que tofacitinib es metabolizado por CYP3A4, la interacción con medicamentos que inhiben o inducen CYP3A4 es probable. La exposición a tofacitinib se incrementa cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP3A4) (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes resulta en inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición importante de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver la sección Dosis y vía de administración).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina). Los inhibidores de CYP2C19 solos o de la glucoproteína-P no parecen alterar la PK de tofacitinib significativamente.

La administración concomitante con metotrexato (15 a 25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, con una sola dosis de tofacitinib incrementó el área bajo la curva y la Cmax en 103% y 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor potente

de CYP2C19, incrementó el área bajo la curva y la C_{max} en 79% y 27%, respectivamente.

La coadministración de tacrolimus (Tac), un leve inhibidor de CYP3A4, incrementó el área bajo la curva de tofacitinib 21% y disminuyó la C_{max} de tofacitinib 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, incrementó el área bajo la curva de tofacitinib 73% y disminuyó la C_{max} de tofacitinib en 17%. El uso combinado de múltiples dosis de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, disminuyó el área bajo la curva y la C_{max} de tofacitinib 84% y 74%, respectivamente (ver la sección Dosis y vía de administración).

Potencial de XELJANZ[®] para influenciar la farmacocinética de otros medicamentos

Estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales citocromos humanos metabolizantes de fármacos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones que exceden 160 veces el total de la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacciones farmacológicas en humanos, sin mostrar cambios en la PK del midazolam, un sustrato muy sensible del CYP3A4, cuando lo coadministraron con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe de manera significativa la actividad de la mayoría de los medicamentos metabolizadores de uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas (UGT), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7] en concentraciones que excedieran 535 y 893 veces el total de la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide.

Los datos *in vitro* indican que el potencial de tofacitinib para inhibir transportadores como la glucoproteína P, el polipéptido transportador de aniones orgánicos, transportadores orgánicos catiónicos o aniónicos a concentraciones terapéuticas es bajo

La coadministración de tofacitinib no tuvo efecto en la PK de los anticonceptivos orales levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato 15 a 25 mg una vez a la semana disminuyó el área bajo la curva y la C_{max} de metotrexato en 10% y 13%, respectivamente. La extensión de la disminución en la exposición a metotrexato no implica modificaciones a la dosificación individualizada de metotrexato.

La coadministración de XELJANZ[®] no tuvo un efecto en la PK de metformina, lo que indica que Tofacitinib no interfiere con los transportadores de cationes orgánicos (OCT2 *por sus siglas en inglés*) en voluntarios sanos.

En pacientes con artritis reumatoide, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo indicando que tofacitinib no normaliza la actividad enzimática de CYP en pacientes con AR. Por ello, no se espera que la coadministración con tofacitinib cause incrementos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en pacientes con artritis reumatoide.

Población pediátrica

Los estudios se han realizado solo en adultos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos: El conteo de linfocitos < 500 células/mm³ estuvo asociado con incremento en la incidencia de infecciones tratadas y graves. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ[®] en pacientes con un conteo bajo de linfocitos (por ejemplo, < 500 células/mm³). Los linfocitos deben ser monitoreados antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 3 meses. Para modificaciones, basarse en el conteo de linfocitos (ver sección Dosis y vía de administración).

Neutrófilos: El tratamiento con XELJANZ[®] se asoció con mayor frecuencia de neutropenia (< 2000 células/mm³) comparado con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ[®] en pacientes con un conteo absoluto de neutrófilos bajo (es decir, ANC < 1000 células/mm³). Para pacientes que desarrollen un ANC persistente de 500-1000 células/mm³, reducir la dosis de XELJANZ[®] o interrumpir el tratamiento hasta que el ANC sea > 1000 /mm³. En pacientes que desarrollen un conteo confirmado absoluto de neutrófilos de menos de 500/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ[®]. Los neutrófilos deben monitorearse desde el inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento; posteriormente se recomienda determinarlos cada 3 meses (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

Hemoglobina: No se recomienda iniciar el tratamiento de XELJANZ[®] en pacientes con valores de hemoglobina bajos (es decir, < 9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ[®] debe interrumpirse en pacientes que desarrollen valores de hemoglobina de < 8 g/dL o cuyo nivel de hemoglobina disminuya a > 2 g/dL en el tratamiento. La hemoglobina debe ser monitoreada a partir del inicio del tratamiento, a las 4 a 8 semanas de tratamiento y posteriormente cada 3 meses (ver las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

Lípidos: El tratamiento con XELJANZ[®] estuvo asociado con aumento en el perfil de lípidos como; colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos fueron observados a las 6 semanas.

La determinación del perfil de lípidos debe realizarse aproximadamente a las 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento con XELJANZ[®]. Los pacientes deben ser manejados de acuerdo a los lineamientos clínicos (por ejemplo, Programa Nacional Educativo del Colesterol) para el manejo de la dislipidemia. Los incrementos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ[®] se pueden disminuir a niveles pre-tratamiento con terapia de estatinas.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

En estudios no clínicos, se observaron efectos en los sistemas inmune y hematopoyético que fueron atribuidos a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. Los efectos secundarios de la inmunosupresión, tales como las infecciones bacterianas, virales y linfoma se observaron con dosis clínicamente relevantes. Otros hallazgos a dosis superiores a la empleada en humanos, incluyeron efectos a nivel del hígado, pulmones y sistema gastrointestinal.

Se observaron linfomas en 3 de 8 monos adultos y en 0 de 14 monos jóvenes a los que se les administró tofacitinib a 5 mg/kg dos veces al día. El nivel de efecto adverso no observado (NOAEL, *por sus siglas en inglés*) para los linfomas fue 1 mg/kg dos veces al día. El ABC no unida con 1 mg/kg dos veces al día fue de 341 ng•h/ml, lo cual es aproximadamente la mitad del ABC no unida con 10 mg 2 veces al día y similar al ABC no unida con 5 mg dos veces al día en humanos.

Tofacitinib no es mutagénico o genotóxico con base en los resultados de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* para mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

El potencial carcinogénico de tofacitinib fue medido en estudios de carcinogenicidad de 6 meses con ratones transgénicos rasH2 y de 2 años con ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en los ratones con dosis altas de hasta 200 mg/kg/día (ABC del fármaco libre de ~19 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día). Se observaron tumores benignos en las células de Leydig en ratas: los tumores benignos en las células de Leydig no están asociados con un riesgo de tumores en las células de Leydig en humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna de la grasa parda) en ratas hembras a dosis ≥ 30 mg/kg (ABC del fármaco libre de ~41 veces el ABC humana con 10 mg dos veces al día). Se observaron timomas benignos en ratas hembras que recibieron solo la dosis de 100 reducida a 75 mg/kg/día (ABC del fármaco libre de ~94 veces el ABC humana con 10 mg dos veces al día).

Se demostró que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y tiene efectos sobre la fertilidad, el trabajo de parto, y el desarrollo peri/postnatal de ratas hembras. Tofacitinib no tiene efectos sobre la fertilidad de los machos, la motilidad de los espermatozoides o la concentración del esperma. Tofacitinib fue secretado en la leche de ratas lactantes.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

XELJANZ[®] no ha sido estudiado y debe evitarse su uso en combinación con FARME biológicos tales como; los antagonistas del TNF, antagonistas del IL-1R, antagonistas del IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la co-estimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de una mayor inmunosupresión y al mayor riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ[®] debe interrumpirse si el paciente desarrolla alguna infección, grave hasta que ésta se haya controlado.

Vía de Administración

XELJANZ[®] es administrado por vía oral con o sin alimentos.

Posología para Artritis Reumatoidea

XELJANZ[®] puede ser usado como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros FARME no biológicos. La dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con el incremento a 10 mg dos veces al día, con base en la respuesta clínica

Ajuste de la dosis en pacientes con artritis reumatoide debido a anomalías de laboratorio (ver Precauciones generales).

El ajuste de la dosis o la interrupción de la dosificación pueden ser necesarios para el manejo de alteraciones en pruebas de laboratorio incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia, como se describe en las tablas 7, 8 y 9.

No se recomienda iniciar XELJANZ[®] en pacientes con conteo de linfocitos < 500 células/mm³.

TABLA 7.
Ajuste de la Dosis para Linfopenia

Conteo Bajo de Linfocitos (ver la sección Precauciones generales)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Conteo de linfocitos \geq 500	Mantener la dosis
Conteo de linfocitos < 500 (Confirmado por repetición de la prueba)	Descontinuar el tratamiento con XELJANZ [®]

Se recomienda no iniciar XELJANZ[®] en pacientes con conteo absoluto de neutrófilos (ANC por sus siglas en inglés) < 1000 células/mm³.

TABLA 8. AJUSTE DE LA DOSIS PARA NEUTROPENIA

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) Bajo (ver la sección Precauciones generales)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
ANC > 1000	Mantener la dosis
ANC 500-1000	Para disminuciones persistentes en este rango, reducir la dosis de XELJANZ [®] o interrumpir la administración hasta que el ANC sea > 1000. Cuando el ANC sea > 1000, incrementar la dosis de XELJANZ [®] a 10 mg dos veces al día sobre la base de la respuesta clínica.
ANC < 500 (Confirmado por repetición de la prueba)	Descontinuar el tratamiento con XELJANZ [®]

No se recomienda iniciar XELJANZ[®] en pacientes con hemoglobina < 9 g/dL.

Tabla 9. AJUSTE DE LA DOSIS PARA ANEMIA

Valor de Hemoglobina Bajo (ver la sección Precauciones generales)	
Valor de laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución \leq 2 g/dL y \geq 9.0 g/dL	Mantener la dosis
Disminución >2 g/dL o menos de 8.0 g/dL (Confirmado por repetición de la prueba)	Interrumpir la administración de XELJANZ [®] hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Artritis Reumatoide

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes con disfunción renal severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis) (ver las secciones Precauciones generales y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia Hepática

Artritis Reumatoide

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ[®] no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. La

dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderado (ver las secciones Precauciones generales y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2C19)

La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes que reciban inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol). La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes que recibieron uno o más medicamentos que causen ya sea una inhibición moderada de CYP3A4 o inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inductores del Citocromo P450 (CYP3A4)

La coadministración de tofacitinib con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina) puede causar reducción o pérdida de la respuesta clínica (ver la sección Interacciones medicamentosas y de otro género). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ[®].

Pacientes Ancianos (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de XELJANZ[®] en niños desde el nacimiento hasta < 18 años de edad.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencia con sobredosis de XELJANZ[®]. No hay un antídoto específico para la sobredosis de XELJANZ[®]. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. En caso de sobredosis, se recomienda que se vigilen los signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir tratamiento adecuado.

Los datos farmacocinéticos hasta, e incluyendo una sola dosis de 100 mg en voluntarios sanos indican que más de 95% de la dosis administrada será eliminada en las primeras 24 horas.

15. PRESENTACIONES

Caja con 28 o 56 tabletas en envase de burbuja.
Frasco con 28, 60 o 180 tabletas y desecante no ingerible.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
Literatura exclusiva para médicos.
Contiene desecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del envase.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 105M2013 SSA IV
Marca Registrada
Clave de IPP: 183300415D0045
Fecha de aprobación: 29-may-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	15/FEB/18
PCO que revisó:	Daniel Lizarraga
Fecha de revisión:	26/FEB/18
Médico que revisó y aprobó:	Karina Santana
Fecha de Aprobación:	23/FEB/18
Referencia:	
Motivo y descripción del cambio:	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Xeljanz[®]
Tofacitinib
Tabletas
5 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xeljanz[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Tofacitinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas recubiertas

Cada tableta contiene:

Citrato de tofacitinib equivalente a de tofacitinib	5 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Artritis Reumatoide

XELJANZ[®] (tofacitinib) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a severa que han presentado una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

5. CONTRAINDICACIONES

El tratamiento con XELJANZ[®] no debe ser iniciado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquier excipiente de la fórmula.
- Evidencia clínica o de laboratorio de síndromes de inmunodeficiencia.
- Infecciones activas severas.
- Insuficiencia hepática severa.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Infecciones Serias

Las infecciones serias y en ocasiones fatales debido a bacterias, micobacterias, hongos, virus y otros patógenos oportunistas han sido reportadas en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, incluyendo FARME biológicos y XELJANZ[®]. Las infecciones serias más comúnmente reportadas con XELJANZ[®] incluyen: neumonía, celulitis, herpes zóster, infección de vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas: tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococos,

candidiasis esofágica, herpes zóster diseminado, citomegalovirus, infecciones por virus BK y listeriosis fueron reportados con XELJANZ[®]. Algunos pacientes se presentaron con enfermedad diseminada más que localizada y pacientes con artritis reumatoide a menudo recibían tratamiento concomitante con agentes inmunomoduladores como: metotrexato o corticoesteroides los cuales, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. Otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos, pueden también ocurrir (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis).

XELJANZ[®] no debe iniciarse en pacientes con infección activa, incluyendo infecciones localizadas. Los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser considerados antes de iniciar XELJANZ[®] en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en aquellos que han sido expuestos a tuberculosis, con antecedentes de una infección seria u oportunista, o que han residido o viajado a áreas endémicas de tuberculosis o micosis endémicas; o han estado bajo condiciones que puedan predisponerlos a una infección.

Los pacientes deben ser vigilados cercanamente por el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ[®]. XELJANZ[®] debe ser interrumpido si el paciente desarrolla infección seria, infección oportunista o septicemia. El paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con XELJANZ[®] debe someterse a pruebas diagnósticas rápidas y completas adecuadas a un paciente inmunocomprometido: se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser cuidadosamente vigilado.

Debido a que hay una alta incidencia de infecciones en ancianos y en la población de pacientes diabéticos en general, se debe proceder con cuidado cuando se trate a personas de la tercera edad (ver la sección Reacciones secundarias y adversas). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ[®], un inhibidor de la Janus-cinasa (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de infección puede ser mayor con grados crecientes de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos en la evaluación del riesgo individual de infección del paciente. El criterio para interrupción y el monitoreo para linfopenia se desarrollan en la sección Dosis y Vía de Administración.

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados en busca de infecciones latentes o activas antes de y por los lineamientos aplicables durante la administración de XELJANZ[®].

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con el tratamiento estándar contra la tuberculosis previo a la administración de XELJANZ[®].

La terapia antifúngica también debe ser considerada previa a la administración de XELJANZ[®] en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se pueda confirmar un curso de tratamiento adecuado y pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo para infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un especialista con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para ayudar en la decisión sobre el inicio apropiado de la terapia antifúngica en cada caso individual.

Los pacientes deben ser vigilados de cerca sobre el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis incluyendo pacientes con resultados negativos para infección latente de tuberculosis antes de iniciar la terapia.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral en el tratamiento con FARME. En estudios clínicos con XELJANZ[®], se observaron casos de reactivación de virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster). Se han notificado casos posteriores a la comercialización de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con XELJANZ[®]. El impacto de XELJANZ[®] en la hepatitis viral crónica es desconocido. Los pacientes con resultados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe llevarse a cabo control para hepatitis viral según los lineamientos clínicos locales antes de comenzar la terapia con tofacitinib.

El riesgo de herpes zoster aparenta ser mayor en pacientes Japoneses y Coreanos tratados con XELJANZ[®].

Tumores Malignos y Trastorno Linfoproliferativo (Excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ[®] antes de iniciar la terapia en pacientes con antecedentes o actualmente con neoplasias malignas diferentes al cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratados con éxito, o cuando se considere la continuación de XELJANZ[®] en pacientes que desarrollan neoplasias malignas. Existe la posibilidad de que XELJANZ[®] afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en pacientes tratados con XELJANZ[®]. Los pacientes con artritis reumatoide, particularmente aquellos con enfermedad altamente activa, y los pacientes con psoriasis pueden tener un riesgo mayor (hasta 7 veces) que la población general para el desarrollo de linfoma. El papel de XELJANZ[®] en el desarrollo de linfoma es incierto.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ[®] en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan abajo.

Artritis Reumatoide

En estudios clínicos de Fase 3 controlados en pacientes con artritis reumatoide, 26 neoplasias malignas (excluyendo CPNM) incluyendo 5 casos de linfoma fueron diagnosticadas en 26 pacientes que recibieron XELJANZ[®]/XELJANZ[®] más FARME y 2 en 2 pacientes del grupo que recibió adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo que recibió metotrexato, en el grupo placebo/placebo más FARME ningún paciente las desarrolló. 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) fueron tratados con XELJANZ[®] hasta por 2 años mientras que aproximadamente 680 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo por un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-año de observación) fueron tratados con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue de 0.66 y 0.13 eventos por cada 100 pacientes-año, respectivamente, en los grupos con XELJANZ[®].

En la vigilancia de seguridad a largo plazo (4867 pacientes) en estudios de artritis reumatoide, la tasa de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) y linfoma fue 0.97 y 0.09

eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, consistente con la tasa observada en el período controlado.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado sobre casos de cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel para pacientes que tienen aumento en el riesgo de contraer cáncer de piel (ver la tabla 5 en la sección Reacciones Adversas).

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos a pesar de que el papel de la inhibición de JAK en estos eventos es desconocido. Los eventos fueron reportados principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide la tasa de incidencia de perforación gastrointestinal a lo largo de todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento en todas las dosis fue de 0.11 eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con XELJANZ[®]. Los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban recibiendo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) concomitantes y/o corticosteroides. La contribución relativa de estos medicamentos concomitantes en comparación con XELJANZ[®] sobre el desarrollo de perforaciones gastrointestinales es desconocida.

XELJANZ[®] debe ser usado con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presenten un nuevo inicio de síntomas abdominales deben ser evaluados rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria que pueden reflejar hipersensibilidad a medicamentos en pacientes que reciben XELJANZ[®]. Algunos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tienen antecedentes de alergias múltiples. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, interrumpa inmediatamente el tofacitinib mientras evalúa la posible causa o las causas de la reacción.

Vacunas

No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas con virus vivos a pacientes que reciben XELJANZ[®]. Se recomienda que las vacunas con virus vivos atenuados no se suministren de forma concurrente con XELJANZ[®]. Se recomienda que todos los pacientes sean regularizados con todas las inmunizaciones de acuerdo con su protocolo de inmunización antes de iniciar la terapia de XELJANZ[®]. El intervalo entre la vacunación y el inicio del tratamiento con tofacitinib debe estar en concordancia con los lineamientos actuales de vacunación en relación con los agentes inmunomoduladores. De manera coherente con estos lineamientos, si se administra una vacuna de herpes zoster, debe administrarse solamente a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o aquellos que resulten seropositivos para el virus de varicela zoster. La vacunación debe ocurrir al menos dos semanas pero de preferencia 4 semanas antes del comienzo de la administración de agentes inmunomoduladores como el tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con la vacuna contra la influenza y la vacunas neumocócica polisacárida en

pacientes con artritis reumatoidea que estaban iniciando la toma de tofacitinib 10 mg o de placebo, dos veces al día. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna contra la influenza (incremento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en el grupo de tratamiento con tofacitinib (57%) y en el grupo de placebo (62%). Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna neumocócica polisacárida (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de tofacitinib (62%) y con una monoterapia de metotrexato (62%) en comparación con los que recibieron placebo (77%). La reducción en la tasa de respuesta fue mayor en los pacientes que recibieron ambos, tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Otro estudio de vacunas evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con la vacuna contra la influenza y la vacuna neumocócica polisacárida en pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna contra la influenza y a la vacuna neumocócica. De manera coherente con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tofacitinib y MTX tuvieron una tasa de respuesta menor a la vacuna neumocócica polisacárida en comparación con los tratados con una monoterapia de tofacitinib (66% frente a 89%).

Un estudio controlado en pacientes con artritis reumatoide con metotrexato de base evaluó las respuestas humoral y mediada por células a la inmunización con una vacuna de virus vivo atenuado (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zoster. La inmunización ocurrió de 2 a 3 semanas antes del comienzo de un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas luego de la inmunización con la vacuna de zoster, los que recibieron tofacitinib y placebo mostraron respuestas humoral y mediada por células similares (cambio de incremento medio de anticuerpos IgG VZV de 2.11 para los que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1.74 con placebo dos veces al día; incremento de ≥ 1.5 veces en el 57% de los que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron placebo; cambio de incremento medio de células T VZV formadoras de puntos en el ensayo de puntos por inmunoabsorción unida a enzimas (ELISPOT) 1.5 con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1.29 en placebo dos veces al día), Estas respuestas fueron similares a aquellas observadas en voluntarios sanos de 50 años de edad o mayores.

En este estudio un paciente experimentó diseminación de la cepa del virus varicela zoster de la vacuna, 16 días luego de la vacunación. El paciente no había estado expuesto al virus de la varicela anteriormente, como se evidenció por la ausencia de antecedentes de infección por varicela y la ausencia de anticuerpos de varicela en el periodo inicial. Se interrumpió el tratamiento con tofacitinib y el paciente se recuperó luego del tratamiento con dosis estándar de la medicación antiviral. Análisis posteriores mostraron que este paciente produjo células T anti varicela y respuestas de anticuerpos robustas a la vacuna aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no a las 2 semanas posteriores a la vacunación, como se esperaba para una infección principal.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal severa (ver las secciones de Precauciones generales y propiedades farmacocinéticas). En ensayos clínicos, XELJANZ[®] no fue evaluado en pacientes con valores basales de depuración de creatinina (estimada por la ecuación de Cockcroft-Gault) < 40 mL/min (ver las secciones Dosis y vía de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver la sección Dosis y Vía de Administración). XELJANZ[®] no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver la sección Dosis y Vía de Administración).

En ensayos clínicos, XELJANZ[®] no fue evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva a VHB o VHC.

Combinación con otras Terapias

Artritis Reumatoide

XELJANZ[®] no ha sido estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con AR en combinación con FARME biológicos tales como los antagonistas del TNF, antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la co-estimulación e inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina, debido a la posibilidad de mayor inmunosupresión y mayor riesgo de infecciones.

Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han efectuado estudios formales sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios adecuados ni bien controlados sobre el uso de XELJANZ[®] en mujeres embarazadas. Tofacitinib ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos, y tiene efectos en la fertilidad de ratas hembras, el alumbramiento y el desarrollo peri/postnatal (ver la sección Precauciones en relación con el efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). XELJANZ[®] no debe ser usado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo sobre la utilización de anticoncepción durante el tratamiento con XELJANZ[®] y por al menos 4 semanas después de la última dosis.

Lactancia

Tofacitinib es secretado en la leche materna de ratas lactantes (ver la sección Precauciones en relación con el efecto de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). No se sabe si tofacitinib es secretado en la leche humana. Las mujeres no deben lactar cuando son tratadas con XELJANZ[®].

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen a 6 estudios multicéntricos, controlados, doble ciego de duración variable entre 6 meses y 24 meses (Estudios I-IV, ver la sección Farmacocinética y Farmacodinamia). En estos estudios, 3200 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) en monoterapia y XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día

(973 pacientes) o 10 mg dos veces al día (969 pacientes) en combinación con FARME (incluyendo metotrexato).

Todos los pacientes en estos estudios padecían artritis reumatoide moderada a severa. La edad media de la población del estudio de XELJANZ[®] fue de 52.1 años y 83.2% fueron mujeres.

La vigilancia de la seguridad en la población de pacientes a largo plazo incluye a todos los pacientes que participaron en un estudio doble ciego controlado (incluyendo estudios de desarrollo temprano) y posteriormente se incluyeron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (Fase 1, 2, 3 y estudios de extensión a largo plazo) fueron tratados con cualquier dosis de XELJANZ[®] por una duración media de 3.13 años, con 19405.8 pacientes-año acumulados de exposición total al medicamento con base en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ[®].

Experiencia en Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas serias más comunes en artritis reumatoide fueron infecciones graves (ver la sección Precauciones generales).

Artritis Reumatoide

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en artritis reumatoide durante los primeros 3 meses en ensayos clínicos controlados (que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con monoterapia de XELJANZ[®] o en combinación con FARME) fueron dolor de cabeza, infecciones de vías respiratorias altas, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego con metotrexato o con placebo fue 3.8% para pacientes que tomaron XELJANZ[®] y 3.2% para pacientes tratados con el placebo. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la suspensión de tofacitinib fueron infecciones. Las infecciones más comunes que resultaron en el abandono de la terapia fueron herpes zóster y neumonía.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) enlistadas en la tabla siguiente son presentadas por grupo sistémico y categorías de frecuencia (SOC), por sus siglas en inglés, definidas usando la siguiente conversión: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$).

Dentro de cada SOC, se presentan los efectos no deseados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento de acuerdo a grupo sistémico y categoría de frecuencia (AR)^a

Clase de sistema u órgano	Reacciones Adversas	Categoría de frecuencia (%)
Infecciones e Infestaciones	Nasofaringitis	7.4 (Común)
	Infección del tracto urinario	5.0 (Común)
	Bronquitis	4.4 (Común)
	Herpes zóster	3.5

		(Común)
	Sinusitis	2.4 (Común)
	Influenza	2.2 (Común)
	Faringitis	1.9 (Común)
	Neumonía	1.5 (Común)
	Infección viral	0.6 (No común)
	Gastroenteritis viral	0.2 (No común)
	Herpes simple	0.7 (No común)
	Celulitis	0.7 (No común)
	Pielonefritis	0.2 (No común)
	Diverticulitis	0.2 (No común)
	Tuberculosis	0.2 (No común)
	Sepsis	0.08 (Rara)
	Meningitis criptocócica ^b	-
	Infección micobacteriana atípica ^b	-
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^b	-
	Urosepsis	-
	Artritis bacteriana ^c	0.08 (Rara)
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^b	-
	Encefalitis ^b	-
	Fascitis necrotizante ^b	-
	Bacteriemia ^b	-
	Bacteriemia estafilocócica ^b	-
	Neumonía bacteriana ^b	-
	Tuberculosis diseminada	0.03 (Rara)
	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	0.03 (Rara)
	Neumonía bacteriana	0.03 (Rara)
	Infección por citomegalovirus	-
Neoplasia benigna, maligna y no específica (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no melanoma ^d	0.2 (No común)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Anemia	2.7 (Común)
	Leucopenia	0.9 (No común)
	Neutropenia	0.5 (No común)
	Linfopenia	0.1

		(No común)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al fármaco ^e	1.0 (Común)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperlipidemia	0.9 (No común)
	Dislipidemia	1.2 (Común)
	Deshidratación	0.2 (No común)
Trastornos psiquiátricos	Insomnia	1.1 (Común)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5.6 (Común)
	Parestesia	0.8 (No común)
Trastornos vasculares	Hipertensión	5.0 (Común)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2.6 (Común)
	Disnea	0.8 (No común)
	Congestión nasal	0.5 (No común)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4.3 (Común)
	Náusea	4.3 (Común)
	Dispepsia	2.8 (Común)
	Dolor abdominal	1.8 (Común)
	Vómito	2.0 (Común)
	Gastritis	1.8 (Común)
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0.6 (No común)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	2.0 (Común)
	Prurito	0.5 (No común)
	Eritema	0.3 (No común)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	2.9 (Común)
	Dolor musculoesquelético	0.9 (No común)
	Inflamación articular	0.3 (No común)
	Tendinitis	0.5 (No común)
Sistemas generales y reacciones en el sitio de administración	Edema periférico	2.6 (Común)
	Fatiga	1.2 (Común)
	Pirexia	1.4 (Común)

Investigaciones	Aumento de creatinfosfocinasa sanguínea	3.6 (Común)
	Aumento de peso	2.5 (Común)
	Aumento de la gama-glutamyl transferasa	1.3 (Común)
	Aumento de colesterol en sangre	0.8 (No común)
	Incremento de lipoproteínas de baja densidad	0.3 (No común)
	Aumento de enzimas hepáticas	1.0 (Común)
	Aumento de creatinina en sangre	0.8 (No común)
	Aumento en las transaminasas	0.5 (No común)
	Prueba de función hepática anormal	0.2 (No común)
	Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Esguince de ligamento
Contractura muscular		0.4 (No común)

a Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3
b Las reacciones adversas a los medicamentos solo se informaron en estudios de extensión a largo plazo de etiqueta abierta; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas de druc en ensayos aleatorizados de Fase 3.
c La frecuencia de la artritis bacteriana se determina mediante frecuencias combinadas para las RP de la artritis bacteriana y la artritis infecciosa.
d CPNM identificado como ADR en 2013; El CPNM no es un PT: la frecuencia se determina combinando frecuencias para los RP del cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de la piel.
e Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticarial). Algunos eventos también se observaron en ensayos clínicos.

Infecciones Generales

Artritis Reumatoidea

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 de 6 meses y 24 meses, las tasas de infecciones en el grupo con monoterapia de XELJANZ[®] de 5 mg dos veces al día (616 pacientes en total) y 10 mg dos veces al día (642 pacientes en total) fueron de 16.2% (100 pacientes) y 17.9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18.9% (23 pacientes) en el grupo con placebo (122 pacientes en total). En estudios de 6 meses, 12 meses o 24 meses de duración con antecedentes de FARME, las tasas de infecciones en el grupo con XELJANZ[®] de 5 mg dos veces al día (973 pacientes en total) y 10 mg dos veces al día (969 pacientes en total) más el FARME fue de 21.3% (207 pacientes) y 21.8% (211 pacientes), respectivamente, comparado con el 18.4% (103 pacientes) en el grupo placebo más FARME (559 pacientes en total).

Las infecciones más comúnmente reportadas fueron infecciones de vías respiratorias altas y nasofaringitis (3.7% y 3.2%, respectivamente).

La tasa global de infecciones con XELJANZ[®] en la población expuesta (4867 pacientes en total), vigilando la seguridad a largo plazo fue de 46.1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43.8 y 47.2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para pacientes con monoterapia (1750 pacientes en total), las tasas fueron de 48.9 y 41.9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para pacientes con historial de FARME (3117 en total), las tasas fueron de 41.0 y 50.3 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones graves

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de 6 meses y 24 meses, la tasa de infecciones graves en el grupo con monoterapia de XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día fue de 1.7 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con monoterapia de XELJANZ[®] de 10 mg dos veces al día fue de 1.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año, la tasa fue de 0 eventos por cada 100 pacientes-año para el grupo con placebo y la tasa fue de 1.9 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para el grupo de metotrexato.

En estudios de duración de 6, 12 o 24 meses, la tasa de infecciones graves en el grupo con monoterapia de XELJANZ[®] más FARME 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día fueron 3.6 y 3.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año, respectivamente, comparado con 1.7 eventos por cada 100 pacientes-año para el grupo con placebo más FARME.

En la población expuesta de seguridad a largo plazo las tasas globales de infecciones serias fueron de 2.4 y 3.0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día de grupos de XELJANZ[®], respectivamente. Las infecciones graves más comúnmente reportadas con XELJANZ[®] incluyen neumonía, herpes zóster, infección de vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas (ver la sección Precauciones generales).

De los 4271 pacientes que se reclutaron en los Estudios I a V, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años o más, incluyendo 85 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infecciones serias entre los pacientes tratados con XELJANZ[®] de 65 años o más fue mayor que en aquéllos de menos de 65 años. Debido a que hay mayor incidencia de infecciones en ancianos en general, se debe tener precaución cuando se trate a ancianos.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de XELJANZ[®], los pacientes japoneses y coreanos aparentan presentar una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones

Experiencia Clínica en Pacientes con Artritis Reumatoide No Tratados Previamente con Metotrexato

EL Estudio VI fue un estudio clínico controlado por principio activo en pacientes con AR no tratados previamente con metotrexato (ver Farmacocinética y Farmacodinamia, Propiedades Farmacocinéticas). La experiencia en seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, en artritis reumatoide, la disminución confirmada en conteo de linfocitos < 500 células/mm³ se presentó en 0.23% de los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados.

En la población de seguridad a largo plazo, en artritis reumatoide, la disminución confirmada en el conteo de linfocitos < 500 células/mm³ se presentó en 1.3% de los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados.

El conteo de linfocitos confirmados < 500 células/mm³ se asociaron con incremento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (ver la sección Precauciones generales).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados, en artritis reumatoide, ocurrieron disminuciones confirmadas en el Recuento Absoluto de Neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) por debajo de 1000 células/mm³ en 0.08% de los pacientes para las dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día. No se observaron disminuciones confirmadas en el ANC por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo relación clara entre la neutropenia y la presencia de infecciones graves.

En la población vigilada para seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el ANC fueron consistentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (ver la sección Precauciones generales).

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Artritis Reumatoide

Los incrementos confirmados en las enzimas hepáticas > 3 veces el límite superior normal (*ULN por sus siglas en inglés*) (3x ULN) no se observaron frecuentemente. En pacientes que experimentaron elevación de enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción de la dosis del FARME concomitante, la interrupción de XELJANZ[®] o reducción de la dosis de XELJANZ[®], demostró reducción o normalización de las enzimas hepáticas.

En la porción controlada del estudio de monoterapia fase 3 (0-3 meses), (Estudio I, ver la sección Farmacocinética y Farmacodinamia) se observaron elevaciones de TGP $> 3x$ ULN en el 1.65%, 0.41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron elevaciones de TGO $> 3x$ ULN en el 1.65%, 0.41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia Fase 3 (0-24 meses) (Estudio VI, ver Sección 5.1) se observaron elevaciones de TGP $> 3x$ ULN en el 7.1%, 3.0% y 3.0% de los pacientes que recibieron metotrexato, XELJANZ[®] 5 mg, y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio las elevaciones de TGO $> 3x$ ULN se observaron en el 3.3%, 1.6% y 1.5% de los pacientes que recibieron metotrexato, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la porción controlada de los estudios Fase 3 con historial de FARME (0-3 meses) (Estudio II-V, ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia), se observaron elevaciones de TGP $> 3x$ ULN en el 0, % 0.52% y 0.62% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron elevaciones de TGO $> 3x$ ULN en el 0.36%, 0.31% y 0.10% de los pacientes que recibieron placebo, XELJANZ[®] 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos

Los incrementos en el perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron valorados por primera vez un mes después del inicio de XELJANZ[®] en ensayos clínicos controlados doble ciego de artritis reumatoide. Los incrementos se observaron en este punto de corte y se mantuvieron estables posteriormente.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros de lípidos a partir de la basal hasta el final del estudio (6-24 meses) en los estudios clínicos en artritis reumatoide controlados se resumen a continuación:

- El colesterol LDL incrementó 15% en el grupo de XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ[®] de 10 mg dos veces al día a los 12 meses, e incrementó 16% en el grupo de XELJANZ[®] de 5 mg dos veces al día y 19% en el grupo de XELJANZ[®] de 10 mg dos veces al día a los 24 meses.
- El colesterol HDL incrementó 17% en el grupo de XELJANZ[®] 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ[®] de 10 mg dos veces al día a los 12 meses, e incrementó 19% en el grupo de XELJANZ[®] de 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ[®] de 10 mg dos veces al día a los 24 meses.

Al momento del abandono del tratamiento con tofacitinib, los niveles de lípidos volvieron al valor inicial

En artritis reumatoide, las proporciones medias de colesterol LDL/HDL y las proporciones de apoproteína B (ApoB)/ApoA1 se mantuvieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con XELJANZ[®].

En un estudio clínico controlado, los incrementos del colesterol LDL, triglicéridos y de la ApoB descendieron a niveles pretratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

En la vigilancia de población de seguridad a largo plazo, los incrementos en el perfil lipídico fueron consistentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones que afectan el uso de XELJANZ[®]

Debido a que tofacitinib es metabolizado por CYP3A4, la interacción con medicamentos que inhiben o inducen CYP3A4 es probable. La exposición a tofacitinib se incrementa cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP3A4) (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes resulta en inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición importante de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver la sección Dosis y vía de administración).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina). Los inhibidores de CYP2C19 solos o de la glucoproteína-P no parecen alterar la PK de tofacitinib significativamente.

La administración concomitante con metotrexato (15 a 25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, con una sola dosis de tofacitinib incrementó el área bajo la curva y la C_{max} en 103% y 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor potente de CYP2C19, incrementó el área bajo la curva y la C_{max} en 79% y 27%, respectivamente.

La coadministración de tacrolimus (Tac), un leve inhibidor de CYP3A4, incrementó el área bajo la curva de tofacitinib 21% y disminuyó la C_{max} de tofacitinib 9%. La

coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, incrementó el área bajo la curva de tofacitinib 73% y disminuyó la C_{max} de tofacitinib en 17%. El uso combinado de múltiples dosis de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, disminuyó el área bajo la curva y la C_{max} de tofacitinib 84% y 74%, respectivamente (ver la sección Dosis y vía de administración).

Potencial de XELJANZ[®] para influenciar la farmacocinética de otros medicamentos

Estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales citocromos humanos metabolizantes de fármacos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones que exceden 160 veces el total de la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacciones farmacológicas en humanos, sin mostrar cambios en la PK del midazolam, un sustrato muy sensible del CYP3A4, cuando lo coadministraron con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe de manera significativa la actividad de la mayoría de los medicamentos metabolizadores de uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas (UGT), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7] en concentraciones que excedieran 535 y 893 veces el total de la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide.

Los datos *in vitro* indican que el potencial de tofacitinib para inhibir transportadores como la glucoproteína P, el polipéptido transportador de aniones orgánicos, transportadores orgánicos catiónicos o aniónicos a concentraciones terapéuticas es bajo.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efecto en la PK de los anticonceptivos orales levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato 15 a 25 mg una vez a la semana disminuyó el área bajo la curva y la C_{max} de metotrexato en 10% y 13%, respectivamente. La extensión de la disminución en la exposición a metotrexato no implica modificaciones a la dosificación individualizada de metotrexato.

La coadministración de XELJANZ[®] no tuvo un efecto en la PK de metformina, lo que indica que Tofacitinib no interfiere con los transportadores de cationes orgánicos (OCT2 *por sus siglas en inglés*) en voluntarios sanos.

En pacientes con artritis reumatoide, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo indicando que tofacitinib no normaliza la actividad enzimática de CYP en pacientes con AR. Por ello, no se espera que la coadministración con tofacitinib cause incrementos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en pacientes con artritis reumatoide.

Población pediátrica

Los estudios se han realizado solo en adultos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

En estudios no clínicos, se observaron efectos en los sistemas inmune y hematopoyético que fueron atribuidos a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. Los efectos secundarios de la inmunosupresión, tales como las infecciones bacterianas, virales y linfoma se observaron con dosis clínicamente relevantes. Otros hallazgos a

dosis superiores a la empleada en humanos, incluyeron efectos a nivel del hígado, pulmones y sistema gastrointestinal.

Se observaron linfomas en 3 de 8 monos adultos y en 0 de 14 monos jóvenes a los que se les administró tofacitinib a 5 mg/kg dos veces al día. El nivel de efecto adverso no observado (NOAEL, *por sus siglas en inglés*) para los linfomas fue 1 mg/kg dos veces al día. El ABC no unida con 1 mg/kg dos veces al día fue de 341 ng•h/ml, lo cual es aproximadamente la mitad del ABC no unida con 10 mg 2 veces al día y similar al ABC no unida con 5 mg dos veces al día en humanos.

Tofacitinib no es mutagénico o genotóxico con base en los resultados de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* para mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

El potencial carcinogénico de tofacitinib fue medido en estudios de carcinogenicidad de 6 meses con ratones transgénicos *rash2* y de 2 años con ratas. Tofacitinib no fue carcinogénico en los ratones con dosis altas de hasta 200 mg/kg/día (ABC del fármaco libre de ~19 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día). Se observaron tumores benignos en las células de Leydig en ratas: los tumores benignos en las células de Leydig no están asociados con un riesgo de tumores en las células de Leydig en humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia maligna de la grasa parda) en ratas hembras a dosis ≥ 30 mg/kg (ABC del fármaco libre de ~41 veces el ABC humana con 10 mg dos veces al día). Se observaron timomas benignos en ratas hembras que recibieron solo la dosis de 100 reducida a 75 mg/kg/día (ABC del fármaco libre de ~94 veces el ABC humana con 10 mg dos veces al día).

Se demostró que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y tiene efectos sobre la fertilidad, el trabajo de parto, y el desarrollo peri/postnatal de ratas hembras. Tofacitinib no tiene efectos sobre la fertilidad de los machos, la motilidad de los espermatozoides o la concentración del esperma. Tofacitinib fue secretado en la leche de ratas lactantes.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

XELJANZ[®] no ha sido estudiado y debe evitarse su uso en combinación con FARME biológicos tales como; los antagonistas del TNF, antagonistas del IL-1R, antagonistas del IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la co-estimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de una mayor inmunosupresión y al mayor riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ[®] debe interrumpirse si el paciente desarrolla alguna infección, grave hasta que ésta se haya controlado.

Vía de Administración

XELJANZ[®] es administrado por vía oral con o sin alimentos.

Posología para Artritis Reumatoidea

XELJANZ[®] puede ser usado como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros FARME no biológicos. La dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse con el incremento a 10 mg dos veces al día, con base en la respuesta clínica

Ajuste de la dosis en pacientes con artritis reumatoide debido a anomalías de laboratorio (ver Precauciones generales).

El ajuste de la dosis o la interrupción de la dosificación pueden ser necesarios para el manejo de alteraciones en pruebas de laboratorio incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia, como se describe en las tablas 7, 8 y 9.

No se recomienda iniciar XELJANZ[®] en pacientes con conteo de linfocitos < 500 células/mm³.

**TABLA 7.
Ajuste de la Dosis para Linfopenia**

Conteo Bajo de Linfocitos (ver la sección Precauciones generales)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Conteo de linfocitos ≥ 500	Mantener la dosis
Conteo de linfocitos < 500 (Confirmado por repetición de la prueba)	Descontinuar el tratamiento con XELJANZ [®]

Se recomienda no iniciar XELJANZ[®] en pacientes con conteo absoluto de neutrófilos (ANC por sus siglas en inglés) < 1000 células/mm³.

TABLA 8. AJUSTE DE LA DOSIS PARA NEUTROPENIA

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) Bajo (ver la sección Precauciones generales)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
ANC > 1000	Mantener la dosis
ANC 500-1000	Para disminuciones persistentes en este rango, reducir la dosis de XELJANZ [®] o interrumpir la administración hasta que el ANC sea > 1000. Cuando el ANC sea > 1000, incrementar la dosis de XELJANZ [®] a 10 mg dos veces al día sobre la base de la respuesta clínica.
ANC < 500 (Confirmado por repetición de la prueba)	Descontinuar el tratamiento con XELJANZ [®]

No se recomienda iniciar XELJANZ[®] en pacientes con hemoglobina < 9 g/dL.

Tabla 9. AJUSTE DE LA DOSIS PARA ANEMIA

Valor de Hemoglobina Bajo (ver la sección Precauciones generales)	
Valor de laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución ≤ 2 g/dL y ≥ 9.0 g/dL	Mantener la dosis
Disminución >2 g/dL o menos de 8.0 g/dL (Confirmado por repetición de la prueba)	Interrumpir la administración de XELJANZ [®] hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Artritis Reumatoide

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes con disfunción renal severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis) (ver las secciones Precauciones generales y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia Hepática

Artritis Reumatoide

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ[®] no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderado (ver las secciones Precauciones generales y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4 y CYP2C19)

La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes que reciban inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol). La dosificación de XELJANZ[®] no debe exceder 5 mg dos veces al día en pacientes que recibieron uno o más medicamentos que causen ya sea una inhibición moderada de CYP3A4 o inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inductores del Citocromo P450 (CYP3A4)

La coadministración de tofacitinib con inductores potentes del CYP (por ejemplo, rifampicina) puede causar reducción o pérdida de la respuesta clínica (ver la sección Interacciones medicamentosas y de otro género). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ[®].

Pacientes Ancianos (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de XELJANZ[®] en niños desde el nacimiento hasta < 18 años de edad.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencia con sobredosis de XELJANZ[®]. No hay un antídoto específico para la sobredosis de XELJANZ[®]. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. En caso de sobredosis, se recomienda que se vigilen los signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir tratamiento adecuado.

Los datos farmacocinéticos hasta, e incluyendo una sola dosis de 100 mg en voluntarios sanos indican que más de 95% de la dosis administrada será eliminada en las primeras 24 horas.

13. PRESENTACIONES

Caja con 28 o 56 tabletas en envase de burbuja.
Frasco con 28, 60 o 180 tabletas y desecante no ingerible.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
Literatura exclusiva para médicos.
Contiene desecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del envase.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 105M2013 SSA IV
Marca Registrada
Clave de IPP: 183300415D0045
Fecha de aprobación: 29-may-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	15/FEB/18
PCO que revisó:	Daniel Lizarraga
Fecha de revisión:	26/FEB/18
Médico que revisó y aprobó:	Karina Santana
Fecha de Aprobación:	23/FEB/18
Referencia:	
Motivo y descripción del cambio:	

