

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
XELJANZ XR 11 mg Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada
(Citrato de tofacitinib)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ XR

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación **prolongada** de 11 mg, contiene 17,771 mg de citrato de tofacitinib que equivalen a 11 mg del principio activo en base libre tofacitinib.¹⁴²

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos ovalados color rosa de liberación **prolongada** (comprimido de 11 mg).¹⁴²

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Este medicamento se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa, de moderada a severa, y que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. El medicamento se puede administrar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos.²⁻⁶

4.2. Posología y Método de Administración:

Xeljanz XR no ha sido objeto de estudio y su administración debe evitarse en combinación con FARME biológicos, tales como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales antiCD20 y moduladores de coestimulación selectiva e inmunosupresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus debido a la posibilidad de aumento de inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

El tratamiento con Xeljanz XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que se controle dicha infección.

Método de Administración

Xeljanz XR se administra por vía oral con o sin alimentos.^{56,145}

Trague los comprimidos de Xeljanz XR enteros e intactos. No los rompa, divida ni mastique.

Posología

Xeljanz XR puede administrarse como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros FARME no biológicos¹⁻⁶. La dosis recomendada es de 11 mg una vez al día.¹⁴⁸

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Xeljanz XR 11 mg una vez al día ha demostrado equivalencia farmacocinética (ABC y $C_{máx}$) a Xeljanz 5 mg dos veces al día.¹⁴⁴ Toda la información que se proporciona en esta sección correspondiente a la indicación de artritis reumatoide se aplica a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día ya que ambos contienen el mismo principio activo (tofacitinib).¹⁴³

Cambio de Xeljanz Comprimidos a Xeljanz XR Comprimidos para la Posología para la Artritis Reumatoide

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día a Xeljanz XR 11 mg una vez al día.¹⁴⁵

Ajustes de Posología Debido a Alteraciones en los Resultados de Laboratorio (consulte la Sección 4.4)

Es posible que se deba ajustar la dosis o interrumpir la dosificación para tratar las alteraciones en los resultados de laboratorio relacionadas con la dosis, incluidas la linfopenia, la neutropenia y la anemia, como se describe en las Tablas 1, 2 y 3 a continuación.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con un recuento de linfocitos <500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de Dosis por Linfopenia

Recuento Bajo de Linfocitos [consulte la Sección 4.4]	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500	Mantenga la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado por análisis repetidos)	Interrumpa la administración de Xeljanz XR.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de Posología por Neutropenia

Recuento Absoluto de Neutrófilos Bajo (RAN) [consulte la Sección 4.4]	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
RAN >1000	Mantenga la dosis.
RAN 500 a 1000	En el caso de una reducción persistente en este rango, interrumpa la administración de Xeljanz XR hasta que el RAN sea >1000 . Cuando RAN sea >1000 , vuelva a tomar Xeljanz XR 11 mg una vez al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

RAN <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Interrumpa la administración de Xeljanz XR.
---	---

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de Posología para Anemia

Valor Bajo de Hemoglobina [consulte la Sección 4.4]	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y $\geq 9,0$ g/dL	Mantenga la dosis.
Disminución de > 2 g/dL o $< 8,0$ g/dL (Confirmado por análisis repetidos)	Interrumpa la administración de Xeljanz XR hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones Especiales

Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis.

La posología de Xeljanz XR no debe exceder de 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro renal severo (véanse las Secciones 4.4 y 5.2).^{17,150}

Deterioro Hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis.

Xeljanz XR no se debe administrar a pacientes con deterioro hepático severo.

La posología de Xeljanz XR no debe exceder de 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático moderado (véanse las secciones 4.4 y 5.2).^{16,150}

Pacientes que Reciben Inhibidores de la 3A4 del Citocromo P450 (CYP3A4) y la 2C19 del Citocromo 2C19 (CYP2C19)

La posología de Xeljanz XR no debe exceder de 11 mg una vez al día en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol).^{54,55,150} La posología de Xeljanz XR no debe exceder de 11 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan lugar tanto a una inhibición moderada de CYP3A4 como a una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).^{9,150}

Pacientes que Reciben Inductores del Citocromo P450 (CYP3A4)

La coadministración de Xeljanz XR con inductores potentes del CYP (p. ej., rifampicina) puede causar la desaparición o la reducción de la respuesta clínica (consulte la Sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de la CYP3A4 con Xeljanz XR.¹⁵⁰

Pacientes Ancianos (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de la posología en pacientes de 65 años en adelante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Xeljanz XR en niños desde neonatos a < **menores de** 18 años.

4.3. Contraindicaciones

Ninguna.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales para la Administración

Toda la información proporcionada en esta sección es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).¹⁴³

Infecciones Serias

Se informaron infecciones serias y a veces mortales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben inmunomoduladores, incluidos los FARME biológicos y Xeljanz. Las infecciones serias más comunes informadas durante el tratamiento con Xeljanz incluyen neumonía, celulitis, herpes zóster, infección del tracto urinario, diverticulitis y apendicitis.¹⁵² Entre las infecciones oportunistas, se informaron tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, Cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster en múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por virus BK y listeriosis durante la administración de Xeljanz. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada y, con frecuencia, los pacientes con artritis reumatoide tomaban inmunomoduladores concomitantes, como el metotrexato o corticosteroides que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponer a las infecciones. También se pueden producir otras infecciones serias, que no se informaron en los estudios clínicos (p. ej., histoplasmosis, coccidioidomicosis **y listeriosis**).¹⁵⁷

No se debe iniciar la administración de Xeljanz XR en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Es necesario considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en los pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o en aquellos que estuvieron expuestos a la tuberculosis o con antecedentes de una infección seria u oportunista, o que vivieron o viajaron a lugares de tuberculosis o micosis endémicas, o que presentan afecciones subyacentes que podrían predisponerlos a la infección.

Los pacientes deben supervisarse detenidamente a fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz XR. Se debe interrumpir el tratamiento con Xeljanz XR si un paciente desarrolla una infección seria, una infección causada por un organismo oportunista o septicemia. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con Xeljanz XR debe someterse a una evaluación diagnóstica inmediata y completa apropiada para un paciente inmunodeprimido, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente se debe controlar con atención.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de adultos mayores y de diabéticos en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos y a los pacientes con diabetes (consulte la Sección 4.8). También se recomienda tener precaución en el caso de pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más propensos a contraer infecciones. Se han informado eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz XR, un inhibidor de la cinasa Jano (JAK), en ensayos clínicos y en el entorno de post-comercialización, aunque se desconoce la función de la inhibición de la JAK en estos eventos.¹⁵³

El riesgo de contraer infecciones podría ser mayor con grados mayores de linfopenia, y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo de infección individual del paciente. Los criterios relacionados con la interrupción del tratamiento y el monitoreo de la linfopenia se analizan en la sección 4.2.¹⁵³

Tuberculosis

Los pacientes deben evaluarse y analizarse para determinar la presencia de infección latente o activa y, según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz XR.¹⁵³

Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento con antimicobacterianos estándar antes de la administración de Xeljanz XR.¹⁵⁷

El tratamiento antituberculoso también debe considerarse antes de la administración de Xeljanz XR en aquellos pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que una evolución adecuada de tratamiento no se puede confirmar y para pacientes con un resultado de prueba negativo para tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo para la infección tuberculosa. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento contra la tuberculosis para ayudar en la decisión acerca de si resulta apropiado iniciar el tratamiento antituberculoso en un paciente en particular.

Los pacientes deben ser monitoreados detenidamente para determinar el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso en pacientes que tuvieron resultados negativos en las pruebas para la infección tuberculosa latente antes de iniciar el tratamiento.

Reactivación Viral

La reactivación viral se ha informado con el tratamiento con FARME, y se han observado casos de reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con Xeljanz. Se desconoce el efecto de Xeljanz XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes que dieron positivo para hepatitis B o C.¹⁵⁷ Las pruebas de detección de la hepatitis viral se deben realizar conforme a las directrices clínicas antes del inicio del tratamiento con tofacitinib.¹³⁸

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses tratados con Xeljanz.¹⁴¹

Neoplasia Maligna y Trastorno Linfoproliferativo (Excepto Cáncer Cutáneo No Melanomatoso [CCNM])

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz XR antes de iniciar el tratamiento en pacientes con neoplasia maligna actual o anterior distinta del cáncer cutáneo no melanomatoso (NMSC) tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con Xeljanz XR en pacientes que desarrollen

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

una neoplasia maligna. A continuación se presentan las recomendaciones relacionadas con el cáncer cutáneo no melanomatoso.¹⁵³

Existe la posibilidad de que Xeljanz XR afecte las defensas del huésped contra las neoplasias malignas. Se desconoce el efecto del tratamiento con Xeljanz XR en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas, aunque se observaron neoplasias en los estudios clínicos con Xeljanz.

Se observaron linfomas en pacientes tratados con Xeljanz. Si bien los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen una enfermedad muy activa, y los pacientes con psoriasis pueden tener un riesgo más alto de desarrollo de linfoma que la población general (hasta varias veces), el papel de Xeljanz es incierto.^{127,153}

En los estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluidos los CCNM), entre ellas 5 linfomas en 26 pacientes a quienes se administraba Xeljanz más FARME, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluidos los CCNM) en pacientes del grupo de placebo/placebo más FARME y 2 en 2 pacientes del grupo de adalimumab y 1 en 1 paciente del grupo de metotrexato. Se trató a 3800 pacientes (3942 años-paciente de observación) con Xeljanz por periodos de como máximo 2 años, mientras que 681 pacientes (203 años-paciente de observación) recibieron tratamiento con placebo durante 6 meses como máximo y 204 pacientes (179 años-paciente de observación) recibieron tratamiento con adalimumab durante 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de neoplasias malignas y linfoma fue de 0,66 eventos y 0,13 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente, en los grupos de Xeljanz.^{99,153}

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluidos los CCNM) y linfoma fue de 0,97 eventos y 0,09 eventos cada 100 años-paciente, respectivamente, lo que es coherente con la tasa observada en el periodo controlado.^{100,153}

Cáncer Cutáneo No Melanomatoso

Se informaron casos de cáncer cutáneo no melanomatoso (CCNM) en pacientes tratados con Xeljanz. Se recomienda un examen periódico de la piel de los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer cutáneo (consulte la Tabla 4 de la sección 4.8).¹³⁹

Perforaciones Gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos se informaron principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide, la tasa de incidencia de perforación gastrointestinal en todos los estudios (fase 1, fase 2, fase 3 y extensión a largo plazo) de todos los grupos del tratamiento y todas las dosis fue de 0,11 eventos por 100 años-paciente con el tratamiento con Xeljanz.^{74,153} Los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticosteroides en forma concomitante. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes en comparación con Xeljanz en el desarrollo de perforación gastrointestinal.^{74,131}

Xeljanz XR se debe utilizar con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej., pacientes con anteced

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

entes de diverticulitis). Los pacientes que presentan síntomas abdominales de aparición reciente deben evaluarse rápidamente para la identificación anticipada de perforación gastrointestinal.

Parámetros de laboratorio

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos <500 células/mm³ estaban relacionados con una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en los pacientes con un recuento bajo de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En los pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz XR. Los linfocitos se deben monitorear en el periodo inicial y cada 3 meses a partir de entonces. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los recuentos de linfocitos, consulte la Sección 4.2.

Neutrófilos

El tratamiento con Xeljanz se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con el placebo.¹²¹ No se recomienda iniciar el tratamiento Xeljanz XR en pacientes con un recuento de neutrófilos bajo (es decir, RAN <1000 células/mm³). En el caso de pacientes que desarrollan un RAN persistente de 500 a 1000 células/mm³, interrumpa la dosificación de Xeljanz XR hasta que el RAN sea >1000 células/mm³. En los pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz XR. Los neutrófilos deben monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces (véanse las secciones 4.2 y 4.8).

Hemoglobina

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz XR en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir, <9 g/dL). El tratamiento con Xeljanz XR debe interrumpirse en pacientes que presenten niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyo nivel de hemoglobina disminuya en >2 g/dL con el tratamiento. La hemoglobina debe monitorearse en el periodo inicial, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces (consulte las Secciones 4.2 y 4.8).

Lípidos

El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los efectos máximos por lo general se observaron en el plazo de las 6 semanas.¹²² La evaluación de los parámetros lipídicos se debe efectuar aproximadamente de 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento con Xeljanz XR. Se debe controlar a los pacientes de acuerdo con las directrices clínicas (p. ej., Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol [National Cholesterol Educational Program]) para el manejo de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol LDL y total asociados con Xeljanz pueden disminuir respecto de los niveles previos al tratamiento con la terapia con estatinas.

Vacunas

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microbios vivos atenuados a pacientes que reciben Xeljanz.¹⁴¹ Se recomienda no administrar este tipo de vacunas simultáneamente con Xeljanz XR. Se recomienda que todos los pacientes actualicen su programa de vacunación de acuerdo con las directrices actuales de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz XR. El intervalo comprendido entre las vacunas de microbios vivos y el comienzo del tratamiento con tofacitinib debe coincidir con los lineamientos actuales de vacunación relacionados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

agentes inmunomoduladores. De manera coherente con estos lineamientos, si se administra la vacuna contra el herpes zóster, solamente se podrá administrar a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o que sean seropositivos para el virus zóster de varicela. La vacunación se debe producir al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de comenzar a administrar agentes inmunomoduladores tales como tofacitinib.¹⁵³

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas antigripal y de polisacáridos antineumocócicos en pacientes con artritis reumatoide que iniciaban el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo.¹⁴¹ Un porcentaje similar de pacientes lograron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antigripal (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y con placebo (62%). Se observó una modesta reducción en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna polisacárida antineumocócica (≥ 2 veces el aumento en ≥ 6 de 12 serotipos) en pacientes bajo monoterapia con tofacitinib (62%) y monoterapia con metotrexato (62%), en comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción en la tasa de respuesta de pacientes que recibieron tofacitinib y metotrexato (32%). Se desconoce la importancia clínica de este efecto.¹⁴⁰

Otro estudio de vacunas evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacáridas antineumocócica y antigripal 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) presentaron respuestas satisfactorias a las vacunas polisacáridas antineumocócicas y antigripal. De forma coherente con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tofacitinib y MTX presentaron una tasa de respuesta inferior a la vacuna polisacárida antineumocócica, en comparación con la monoterapia con tofacitinib (66% frente a 89%).^{140,141}

En un estudio controlado en pacientes con artritis reumatoide sobre la administración de metotrexato de base, se evaluaron las respuestas humoral y mediada por células a la inmunización con una vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La vacunación se realizó entre 2 y 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el herpes zóster, los receptores de tofacitinib y placebo mostraron respuestas humoral y mediada por células similares (cambio medio de los anticuerpos IgG VZV de 2,11 ante tofacitinib 5 mg dos veces al día y de 1,74 ante placebo dos veces al día; aumento de IgG VZV $\geq 1,5$ en el 57% de quienes recibieron tofacitinib y en 43% de quienes recibieron placebo; cambio medio de células formadoras de manchas ELISPOT células T VZV de 1,5 mg ante tofacitinib 5 mg dos veces al día y 1,29 ante placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en voluntarios sanos de 50 años y más.¹⁵³

En este estudio, un paciente presentó diseminación de la cepa de vacunas del virus zóster de varicela 16 días después de la vacunación. El paciente no había recibido tratamiento previo contra el virus de la varicela, según lo evidencia la ausencia de antecedentes de infección por varicela y la falta de anticuerpos contra la varicela en el periodo inicial. Se interrumpió el tratamiento con tofacitinib, y el sujeto se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Las pruebas posteriores mostraron que este paciente presentó respuestas robustas de anticuerpos y linfocitos T antivariola a la vacuna aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de la vacunación, tal como se espera para una infección primaria.¹⁵³

Pacientes con Deterioro Renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La dosis de Xeljanz XR no debe exceder de 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro renal severa (consulte la sección 4.2).^{17,150} En los ensayos clínicos, Xeljanz XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina iniciales (estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) <40 mL/min (consulte las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Deterioro Hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. La dosis de Xeljanz XR no debe exceder 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático moderado (consulte la sección 4.2).¹⁵⁰ Xeljanz XR no debería administrarse a pacientes con deterioro hepático severo (consulte la sección 4.2).¹⁶ En ensayos clínicos, no se evaluó Xeljanz XR en pacientes con deterioro hepático severo ni en pacientes con serología positiva de VHB y VHC.

Combinación con FARME

Xeljanz XR no ha sido objeto de estudio y su administración debe evitarse 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 antiCD20 y moduladores de coestimulación selectiva e inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar Xeljanz XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o yatrógeno). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación **prolongada** ^{146,150}

4.5. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Interacciones que Afectan la Administración de Xeljanz XR

Ya que tofacitinib se metaboliza mediante la CYP3A4, es posible la interacción con medicamentos que inhiben o inducen la CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta al administrarse conjuntamente con inhibidores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) (p. ej., ketoconazol)⁸ o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes causa tanto la inhibición moderada de CYP3A4 como la inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol) (consulte la sección 4.2).⁹

La exposición a tofacitinib disminuye cuando tofacitinib se administra conjuntamente con inductores potentes de CYP (p. ej., rifampicina).¹⁰ Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 solos o la glucoproteína P modifiquen de manera significativa la farmacocinética (PK) de tofacitinib.¹⁵

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo efectos sobre la farmacocinética de tofacitinib.⁷ La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, con una dosis única de tofacitinib aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 103% y 16%, respectivamente.⁸ La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor potente de CYP2C19, aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 79% y 27%, respectivamente.⁹ La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

tofacitinib en un 17%³⁶. La administración combinada de tofacitinib de dosis múltiples con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (consulte la Sección 4.2).¹⁰

Posibilidad de que Xeljanz XR Influyan en la PK de Otros Medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales enzimas humanas del CYP metabolizadoras de medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones que exceden en 160 y 268 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado de equilibrio respectiva de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide.³³ Estos resultados *in vitro* se confirmaron mediante una interacción medicamentosa en humanos que no mostraba cambios en la farmacocinética (PK) de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se coadministró con tofacitinib.¹²

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de las principales uridina-5-difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT) [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] humanas metabolizadoras de medicamentos a concentraciones que exceden en 535 y 893 veces la $C_{m\acute{a}x}$ total y libre en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide.³³

Los datos *in vitro* indican que también es bajo el potencial de tofacitinib para inhibir transportadores, como glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos, en concentraciones terapéuticas.³⁴

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto en la PK de anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en voluntarias sanas.¹⁴

La coadministración de tofacitinib con metotrexato 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de metotrexato en un 10% y un 13%, respectivamente. El grado de disminución de la exposición a metotrexato no garantiza que haya modificaciones en la dosificación individualizada con metotrexato.⁷

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto en la PK de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador de cationes orgánicos (OCT2) en voluntarios sanos.⁵⁹

En los pacientes con artritis reumatoide, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad enzimática de CYP en los pacientes con AR.¹³ Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib resulte en aumentos con relevancia clínica en el metabolismo de sustratos de CYP en los pacientes con AR.

Población Pediátrica

Los estudios se realizaron solamente en adultos.

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de Xeljanz XR en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos y que tiene efectos en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

ratas sobre la fertilidad de la hembra, el parto y el desarrollo peri y posnatal (consulte la sección 5.3). No debería administrarse Xeljanz XR durante el embarazo a menos que sea evidentemente necesario.^{101,102,103,126}

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Xeljanz XR y durante al menos 4 semanas después de la última dosis.¹⁵³

Tofacitinib se secretó en la leche de ratas lactantes (consulte la Sección 5.3). Se desconoce si tofacitinib se secreta en la leche humana. Las mujeres no deben amamantar mientras reciben tratamiento con Xeljanz XR.¹⁰⁷

4.7. Efectos sobre la Capacidad de Utilizar Máquinas

No se realizaron estudios formales sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones Adversas

Los siguientes datos incluyen 6 estudios doble ciego, controlados, multicéntricos de distintas duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I a VI; consulte la sección 5.1). En estos estudios, se asignó aleatoriamente y se trató a 3200 pacientes con monoterapia de Xeljanz 5 mg dos veces por día (616 pacientes) o 10 mg dos veces por día (642 pacientes) y con Xeljanz 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o 10 mg dos veces al día (969 pacientes) en combinación con FARME (entre ellos, metotrexato).^{57,58,153}

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoide de moderada a severa. La población del estudio con Xeljanz tenía una edad media de 52,1 años y un 83,2% eran mujeres.^{62,153}

La población de seguridad a largo plazo incluye a todos los pacientes que participaron en un estudio doble ciego y controlado (incluidos los estudios previos de fase de desarrollo) y luego participaron en uno de dos estudios de seguridad a largo plazo.⁶⁰

Se trató un total de 6194 pacientes (estudios de fase 1, 2, 3 y de extensión a largo plazo) con cualquier dosis de Xeljanz, con una duración media de 3,13 años, y se acumularon 19.405,8 años-paciente de exposición total al medicamento con base en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz.¹⁵⁴

Experiencia de Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas serias más comunes fueron las infecciones serias (consulte la sección 4.4).^{63,64}

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo (que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Xeljanz como monoterapia o en combinación con FARME) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.^{65,153}

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a cualquier tipo de reacción adversa durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego, controlados con placebo o con metotrexato fue del 3,8% en los pacientes a quienes se administró Xeljanz y del 3,2% en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones más comunes que causaron la interrupción del tratamiento fueron el herpes zóster y la neumonía.^{123,153}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Tabla 4: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) con Proporciones de Incidencia (RA Solamente)¹⁵¹

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común Frecuente ≥ 1/10	Frecuente Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco Común Infrecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1000
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis (10,4%)	Neumonía (1,3%) Gripe (3,3%) Herpes zóster (4,2%) Infección del tracto urinario (5,1%) Sinusitis (3,0%) Bronquitis (4,7%) Faringitis (2,0%)	Septicemia (0,1%) Tuberculosis (0,1%) Neumonía neumocócica (0,1%) Neumonía bacteriana (0,1%) Diverticulitis (0,3%) Pielonefritis (0,3%) Celulitis (0,4%) Artritis bacteriana (0,1%) Herpes simple (0,8%) Gastroenteritis viral (0,6%) Infección viral (0,7%)	TB del sistema nervioso central (0,03%) Meningitis criptocócica (0,03%) Urosepsis (0,09%) TB diseminada (0,03%) Fascitis necrosante (0,03%) Bacteriemia (0,03%) Bacteriemia estafilocócica (0,03%) Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (0,03%) Encefalitis (0,03%) Infección micobacteriana atípica (0,03%) Infección por el complejo <i>Mycobacterium avium</i> (0,03%) Infección por citomegalovirus (0,03%)
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluye quistes y pólipos)			Casos de cáncer cutáneo no melanomatoso (0,6%) ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia (1,2%) Anemia (2,3%)	Linfopenia (0,3%) Neutropenia (0,4%)	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Dislipidemia (1,1%) Hiperlipidemia (2,2%)	Deshidratación (0,3%)	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio (1,6%)		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza (4,8%)	Parestesia (0,6%)	
Trastornos vasculares		Hipertensión (5,9%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea (1,0%) Tos (2,5%)	Congestión nasal (0,6%)	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal (1,3%) Vómitos (1,9%) Diarrea (3,7%) Náuseas (2,7%) Gastritis (2,0%) Dispepsia (2,4%)		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Tabla 4: Reacciones Adversas al Medicamento por Categorías de Frecuencia según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) con Proporciones de Incidencia (RA Solamente)¹⁵¹

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común Frecuente ≥ 1/10	Frecuente Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco Común Infrecuente ≥ 1/1000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1000
Trastornos hepatobiliares			Esteatosis hepática (0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción (2,1%)	Eritema (0,6%) Prurito (0,7%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor musculoesquelético (1,2%) Artralgia (2,9%)	Hinchazón articular (0,6%) Tendinitis (0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia (1,6%) Edema periférico (2,5%) Fatiga (1,4%)		
Pruebas complementarias		Aumento de las enzimas hepáticas (1,1%) Aumento del colesterol en sangre (1,5%) Aumento de peso (1,5%) Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre (2,2%)	Aumento de las transaminasas (0,5%) Prueba de función hepática anormal (0,7%) Aumento de la gamma-glutanil-transferasa (0,9%) Aumento de la creatinina en sangre (0,7%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0,9%) ^c	
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento			Esguince de ligamentos (0,9%) ^b Distensión muscular (0,4%)	

^a NMSC identificado como una RAM en 2013; NMSC no es un término preferente (TP): la frecuencia se determina combinando las frecuencias de los TP de cáncer basocelular y cáncer de células escamosas de la piel
^b El TP previo de “esguince articular” se reemplaza por “esguince de ligamentos” en MedDRA 17.0
^c Frecuencia actualizada a poco común (la determinación original de la frecuencia de la RAM como común era incorrecta)

Infecciones en General

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 meses y 24 meses, las tasas de infecciones en el grupo de monoterapia con Xeljanz 5 mg dos veces al día (en total, 616 pacientes) y de 10 mg dos veces al día (en total, 642 pacientes) fueron el 16,2% (100 pacientes) y el 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (en total, 122 pacientes). En los estudios de 6 meses, 12 meses o 24 meses con FARME como tratamiento de base, las tasas de infecciones en el grupo de 5 mg dos veces al día (en total, 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (en total, 969 pacientes) en el grupo de Xeljanz más FARME fueron el 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

respectivamente, en comparación con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más FARME (en total, 559 pacientes).^{66,153}

Las infecciones informadas con mayor frecuencia fueron infecciones de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).^{67,153}

La tasa total de infecciones con Xeljanz en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue de 46,1 pacientes con eventos cada 100 años-paciente (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En el caso de pacientes en monoterapia (en total, 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos cada 100 años-paciente para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En el caso de pacientes con FARME como tratamiento de base (en total, 3117), las tasas fueron 41,0 y 50,3 pacientes con eventos cada 100 años-paciente para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.^{68,69,70,153}

Infecciones Graves

En estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con Xeljanz 5 mg dos veces al día fue de 1,7 pacientes con eventos cada 100 años-paciente. En el grupo de monoterapia con Xeljanz 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 1,6 pacientes con eventos cada 100 años-paciente, y la tasa para el grupo de placebo fue de 0 eventos cada 100 años-paciente y la tasa para el grupo de metotrexato fue de 1,9 pacientes con eventos cada 100 años-paciente.^{71,153}

En estudios con duración de 6, 12 o 24 meses, las tasas de infecciones serias en los grupos de Xeljanz 5 mg dos veces al día y de 10 mg dos veces al día más FARME fueron de 3,6 y 3,4 pacientes con eventos cada 100 años-paciente, respectivamente, en comparación con 1,7 pacientes con eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo más FARME.^{72,153}

En la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones, las tasas totales de infecciones serias fueron de 2,4 pacientes y 3,0 pacientes con eventos por 100 años-paciente en los grupos tratados con Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones serias más comunes informadas con Xeljanz incluyen neumonía, herpes zóster, infección del tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis.^{152,153} Se han informado casos de infecciones oportunistas (consulte la sección 4.4).⁷³

De los 4271 pacientes que se inscribieron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 años de edad o más.¹²⁰ La frecuencia de infecciones serias entre los pacientes tratados con Xeljanz de 65 años de edad o más fue más alta que en los pacientes menores de 65 años. Ya que existe una incidencia mayor de infecciones en la población de ancianos en general, debe tenerse precaución cuando se trata a los pacientes que son personas mayores.^{153,155}

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

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado por principio activo realizado en pacientes con RA no tratados previamente con metotrexato (consulte la Sección 5.1). La experiencia de seguridad en estos pacientes fue coherente con los Estudios I a V.¹⁴¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Pruebas de LaboratorioLinfocitos

En los ensayos clínicos controlados sobre artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en el 0,23%¹⁵³ de los pacientes tratados con dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día.¹³⁶

En la población de seguridad a largo plazo con artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en el 1,3% de los pacientes con dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día.⁹⁷

Los recuentos confirmados de linfocitos <500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias (consulte la Sección 4.4).¹³⁷

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados sobre artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas de RAN por debajo de 1000 células/mm³ en el 0,08% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dosis dos veces al día combinadas.⁷⁵ No hubo disminuciones confirmadas de RAN por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento⁷⁶. No hubo una clara relación entre la neutropenia y la aparición de infecciones serias.⁷⁷

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas de RAN se mantuvieron coherentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (consulte la Sección 4.4).⁷⁸

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Se observaron con poca frecuencia aumentos confirmados en las enzimas hepáticas >3 veces el límite superior normal (3 x LSN). En pacientes que presentan aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción en la dosis del FARME concomitante, la interrupción del tratamiento con Xeljanz o la reducción de la dosis de Xeljanz, dieron lugar a la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas.^{81,82}

En la parte controlada del estudio de monoterapia de fase 3 (0 a 3 meses) (Estudio I, consulte la sección 5.1)¹⁵³, se observaron aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) >3 x LSN en un 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 aumentos de aspartato aminotransferasa (AST) >3x LSN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.⁷⁹

En el estudio de monoterapia de fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, consulte la Sección 5.1), se observaron aumentos de ALT > 3x LSN en 7,1%, 3,0%, y 3,0% de los pacientes a quienes se administró metotrexato, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de AST >3x LSN en 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron metotrexato, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.¹⁵⁶

En la parte controlada del estudio de monoterapia de fase 3, con FARME como tratamiento de base (0 a 3 meses) (Estudios II a V, consulte la Sección 5.1), se observaron aumentos de ALT >3 x LSN en un 0%, 0,52% y 0,62% de pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de AST >3 x LSN en 0,36%, 0,31% y 0,10% de los pacientes que recibieron metotrexato, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.^{80,153}

Lípidos

Los aumentos de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) se evaluaron por primera vez un mes después del inicio del tratamiento con Xeljanz en el ensayo clínico controlado doble ciego de artritis reumatoide. Los aumentos se observaron en este punto temporal y se mantuvieron estables a partir de entonces.⁸⁵⁻⁸⁹

Los cambios en los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el final del estudio (de 6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados sobre artritis reumatoide se resumen a continuación.⁹⁰⁻⁹³

- La media del colesterol LDL aumentó un 15% en el grupo con Xeljanz 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo con Xeljanz 10 mg dos veces al día al mes 12, y aumentó un 16% en el grupo de 5 mg de Xeljanz dos veces al día y el 19% en el grupo de 10 mg de Xeljanz dos veces al día al mes 24.¹⁵³
- La media del colesterol HDL aumentó un 17% en el grupo con Xeljanz 5 mg dos veces al día y un 18% en el grupo con Xeljanz 10 mg dos veces al día al mes 12, y aumentó un 19% en el grupo de 5 mg de Xeljanz dos veces al día y el 20% en el grupo de 10 mg de Xeljanz dos veces al día al mes 24.¹⁵³
- La media de las proporciones de colesterol LDL/colesterol HDL y apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 permanecieron básicamente sin cambios en los pacientes tratados con Xeljanz.

En un ensayo clínico controlado, los aumentos del colesterol LDL y de la ApoB disminuyeron hasta los niveles previos al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.⁹⁴

En las poblaciones de seguridad a largo plazo, los aumentos en los parámetros lipídicos se mantuvieron coherentes con lo observado en los estudios clínicos controlados.⁹⁵⁻⁹⁸

4.9. Sobredosis

No hay casos de sobredosis con Xeljanz XR. No existe un antídoto específico para la sobredosis con Xeljanz XR. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado.

Los datos farmacocinéticos hasta una dosis única de 100 mg inclusive en voluntarios sanos indican que se espera que más del 95% de la dosis administrada se elimine en el plazo de 24 horas.¹⁰⁶

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Toda la información proporcionada en esta sección es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).¹⁴³

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las cinasas JAK, con un alto grado de selectividad contra otras cinasas del genoma humano. En los ensayos de cinasa, tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. En entornos celulares en los que las cinasas JAK señalan en pares, tofacitinib inhibe preferentemente la señalización mediante receptores heterodiméricos asociados con JAK3 y/o JAK1 con una selectividad funcional por sobre los receptores que señalan a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 mediante tofacitinib bloquea la señalización a través de los receptores que contienen cadenas gamma comunes para diversas citocinas, que incluyen IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Estas citocinas son integrales para la activación, la proliferación y el funcionamiento de los linfocitos, y la inhibición de su señalización puede, por lo tanto, ocasionar la modulación de varios aspectos de la respuesta inmunológica. Además, la inhibición de JAK1 ocasionará la atenuación de la señalización mediante citocinas proinflamatorias adicionales, tales como IL-6 e interferones del tipo I. A exposiciones más altas, la inhibición de la señalización de eritropoyetina podría ocurrir a través de la inhibición de la señalización de JAK2.

Efecto Farmacodinámico

En los pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con Xeljanz de como máximo 6 meses estuvo relacionado con disminuciones dependientes de la dosis en los linfocitos citolíticos naturales (NK) CD16/56+ circulantes, y las reducciones máximas estimadas ocurrieron aproximadamente en el plazo de 8 a 10 semanas después del inicio del tratamiento¹⁹. Estos cambios, en general, se resolvieron dentro de las 2 a 6 semanas de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos dependientes de la dosis en el recuento de linfocitos B.²⁰ Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños y no uniformes.^{21,153}

Después del tratamiento a largo plazo (duración mediana del tratamiento con Xeljanz de aproximadamente 5 años), los recuentos de CD4+ y CD8+ demostraron reducciones de las medianas del 28% y el 27% respectivamente, en relación con el valor inicial. En contraste con la reducción observada después de la dosificación a corto plazo, los recuentos de linfocitos citolíticos naturales CD16/56+ mostraron un aumento mediano del 73% con respecto al valor inicial. Los recuentos de linfocitos B CD19+ no mostraron otros aumentos después del tratamiento con Xeljanz a largo plazo. Estos cambios volvieron a los valores iniciales después de la interrupción temporaria del tratamiento. No se observaron indicios de un mayor riesgo de infecciones serias u oportunistas ni herpes zóster en valores bajos de recuentos de linfocitos CD4+, CD8+ o NK o en recuentos elevados de linfocitos B.¹⁵³

Los cambios en los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA después de 6 meses de dosificación con Xeljanz en pacientes con artritis reumatoide fueron pequeños, no dependientes de la dosis y similares a los observados con placebo.¹⁰⁸

Después de tratar con Xeljanz en pacientes con artritis reumatoide, se observaron rápidas disminuciones de la proteína C reactiva (CRP) sérica, las cuales se mantuvieron durante toda la administración²². Los cambios en la CRP observados durante el tratamiento con Xeljanz no se revirtieron completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento, lo que indica una duración más extensa de la actividad farmacodinámica comparada con la vida media.⁴¹

Eficacia Clínica

Xeljanz XR 11 mg una vez al día ha demostrado equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) a Xeljanz 5 mg dos veces al día. La dosis recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg una vez al día. Toda la información incluida en esta sección es aplicable a Xeljanz XR.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

La eficacia y seguridad de Xeljanz se evaluaron en seis estudios aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos en pacientes >18 años de edad con artritis reumatoide activa diagnosticada de acuerdo con el American College of Rheumatology (ACR).^{141,153} Los pacientes tenían al menos 6 articulaciones sensibles al tacto y 6 articulaciones inflamadas en la aleatorización (4 articulaciones inflamadas y sensibles al tacto para el Estudio II). Se administró Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día como monoterapia (Estudio I) y en combinación con FARME (Estudio II) en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a esos medicamentos, y en combinación con MTX en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX (Estudio III y Estudio IV) o en los que la eficacia fue inadecuada o que no tuvieron tolerancia a, al menos, un agente biológico inhibidor del TNF aprobado (Estudio V).¹⁻⁶

El estudio I fue un estudio de monoterapia de 6 meses donde 610 pacientes con artritis reumatoide activa, de moderada a severa, que presentaron una respuesta inadecuada a un FARME (biológico o no biológico) recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo. En la visita del mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo se cambiaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración primarios en el mes 3 fueron la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta de mejoría del 20% con respecto a los criterios del ACR (ACR20), los cambios en el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI) y las tasas de Puntaje de Actividad de la Enfermedad DAS28-4 (ESR) <2,6.^{4,38}

El estudio II fue un estudio de 12 meses donde 792 pacientes con artritis reumatoide activa, de moderada a severa, que presentaron una respuesta inadecuada a un FARME no biológico recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo añadido al tratamiento con FARME de base (excluidos los tratamientos con inmunosupresores potentes como la azatioprina o la ciclosporina). En la visita del mes 3, los pacientes que no respondieron aleatorizados al tratamiento con placebo se cambiaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día. Al final del mes 6, todos los pacientes tratados con placebo fueron promovidos al segundo tratamiento predeterminado de manera ciega. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en el mes 6, los cambios en el HAQ-DI en el mes 3 y las tasas de DAS28-4 (ESR) <2,6 en el mes 6.^{5,39}

El estudio III fue un estudio de 12 meses con 717 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea semana por medio o placebo agregados al MTX de base. Los pacientes con placebo se cambiaron de tratamiento como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en el mes 6, el HAQ-DI en el mes 3 y el DAS28-4 (ESR) <2,6 en el mes 6.^{6,39}

El estudio IV fue un estudio de 2 años con un análisis programado en el año 1, donde 797 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada al MTX recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo añadido al MTX de base.¹⁴¹ Los pacientes con placebo se cambiaron de tratamiento como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios consistieron en la proporción de pacientes que lograron una respuesta al ACR20 en el Mes 6, un cambio medio desde el periodo inicial en el puntaje total del método Sharp modificado por van der Heijde (mTSS) en el Mes 6, el HAQ-DI en el Mes 3 y el DAS28 4(ESR) <2,6 en el Mes 6.^{3,39}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

El estudio V fue un estudio de 6 meses donde 399 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada a, al menos, un agente biológico inhibidor del TNF aprobado recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo agregado al MTX de base. En la visita del mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo se cambiaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración primarios al Mes 3 fueron la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta ACR20, el HAQ-DI y el DAS28-4 (ESR) $<2,6$.^{2,39}

El estudio VI fue un estudio de monoterapia de 2 años con un análisis programado a 1 año, donde 952 pacientes no tratados previamente con MTX que padecían artritis reumatoide activa de moderada a severa recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día o MTX con titulación de la dosis durante 8 semanas de 10 mg a 20 mg por semana. Los criterios de valoración primarios fueron el cambio medio respecto del periodo inicial en el mTSS por van der Heijde en el mes 6 y la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta de mejoría del 70% en los criterios del ACR (ACR70) en el mes 6.¹⁴¹

Respuesta Clínica

Respuesta de ACR

El porcentaje de pacientes tratados con Xeljanz que alcanzaron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios I, II, IV, V y VI se muestra en la Tabla 5.¹⁵³ En todos los estudios, los pacientes tratados con Xeljanz 5 o 10 mg dos veces al día tuvieron tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 con importancia estadística en el mes 3 y 6 frente a los pacientes tratados con placebo (o frente a MTX en el Estudio VI).^{40,43}

En el Estudio IV, las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 al Mes 12 se mantuvieron hasta el Mes 24.¹⁵³

En el Estudio VI (Tabla 5), la diferencia entre MTX y ambos grupos de tofacitinib para obtener tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 fue de importancia estadística en todos los puntos temporales ($p \leq 0,0001$). La administración de tofacitinib como monoterapia a pacientes no tratados previamente con MTX mejoró de manera significativa los signos y síntomas de la AR en comparación con MTX. La eficacia observada con tofacitinib se mantuvo hasta el Mes 24.¹⁵³

En los Estudios I, II y V, en comparación con el placebo, se observó una mejoría en la tasa de respuesta ACR20 en el plazo de 2 semanas.

Durante las partes controladas del estudio de 3 meses (Estudios I y V) y 6 meses (Estudios II, III, y IV), los pacientes tratados con Xeljanz a una dosis de 10 mg dos veces al día por lo general tuvieron mayores tasas de respuesta en comparación con los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día.^{40,43} En el Estudio III, los criterios de valoración primarios fueron la proporción que logró una respuesta ACR20 en el mes 6, cambio en el HAQ-DI en el mes 3 y DAS28-4 (ESR) $<2,6$ en el mes 6. Los datos correspondientes a estos resultados primarios fueron 51,5; 52,6; 47,2 y 28,3%; -0,55; -0,61; -0,49 y -0,24; y el 6,2%, 12,5%, 6,7% y 1,1% para el grupo de 5 mg de Xeljanz dos veces al día, el grupo de 10 mg de Xeljanz dos veces al día, el grupo de 40 mg de adalimumab administrado vía subcutánea semana por medio y el grupo de placebo, respectivamente.^{112,113,114} Las tasas de respuestas ACR70 al Mes 6 correspondientes a un criterio de valoración secundario pre-especificada de los grupos tratados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Xeljanz 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día fueron significativamente más altas que las respuestas de los pacientes tratados con adalimumab: 19,9%, 21,9% y 9,1%, respectivamente.¹¹⁵

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente del estado del factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza o el estado de la enfermedad.¹¹⁶ El tiempo de aparición fue rápido (ya desde la semana 2 en los Estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando con la duración del tratamiento.¹¹⁷ Al igual que con la respuesta ACR general en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta ACR mejoró de forma uniforme desde los valores iniciales incluidos: los recuentos de articulaciones sensibles al tacto e inflamadas; la evaluación global del paciente y del médico; las puntuaciones del índice de discapacidad; la evaluación del dolor y la CRP en comparación con los pacientes que recibieron placebo más MTX u otros FARME en todos los estudios.¹¹⁸

Respuesta del DAS28-4 (ESR)

Los pacientes en los estudios de fase 3 tuvieron una media del Puntaje de Actividad de la Enfermedad (DAS28-4[ESR]) de 6,1 a 6,7 en el periodo inicial.¹³⁴ Se observaron reducciones significativas en DAS28-4(ESR) con respecto al periodo inicial (mejoría media) de 1,8 a 2,0 y de 1,9 a 2,2 en los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg y 10 mg, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7 a 1,1) a los 3 meses.¹¹⁹ La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica de DAS28 (DAS28-4(ESR) <2,6) a los 6 meses en los Estudios II, III y IV fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de Xeljanz (entre 6% y 9% y entre 13 y 16%, respectivamente) en comparación con la proporción del 1% al 3% de los pacientes tratados con placebo.¹⁰⁵ En el Estudio III, el porcentaje de pacientes que consiguieron DAS28-4(ESR) <2,6 observado para Xeljanz 5 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día y adalimumab en el mes 6 fue del 6,2%, 12,5% y 6,7%, respectivamente.^{104,153}

En un análisis combinado de los estudios de fase 3, la dosis de 10 mg administrada dos veces al día proporcionó un beneficio mayor que la dosis de 5 mg administrada dos veces al día en múltiples mediciones de signos y síntomas: mejoría respecto del valor inicial (tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70) y logro del estado objetivo de actividad de la enfermedad (ya sea un DAS28-4(ESR) <2,6 o un DAS28-4(ESR) ≤3,2). Se demostraron mayores beneficios con 10 mg que con 5 mg en la mediciones más estrictas (es decir, las tasas de respuesta ACR70 y DAS28-4(ESR) <2,6).¹¹

Tabla 5: Proporción de Pacientes con Respuesta ACR¹⁵⁸

Estudio I: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	Placebo	Monoterapia con XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	Monoterapia con XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día
		N = 120	N = 241	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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

	Mes 24	NA	NA	NA
Estudio II: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME, Generalmente MTX				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	Placebo N = 157	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día FARME N = 311	XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día + 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: Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Estudio V: Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del TNF				
Tasa de Respuesta (%)	Momento	Placebo + MTX N = 131	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día + MTX N = 132	XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día + 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 (%)	Momento	MTX N = 184	Monoterapia con XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día N = 369	Monoterapia con XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día 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

En la Tabla 5 se presentan los resultados de la proporción de pacientes con respuesta ACR en los Estudios I, II, IV, V y VI. Se observaron resultados similares en el Estudio III.¹⁵³

En la Tabla 6 se presentan los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR de los Estudios IV y V. Se observaron resultados similares en los Estudios I, II y III.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Tabla 6: Componentes de la Respuesta ACR en el Mes 3 en los Estudios IV y V¹¹⁰

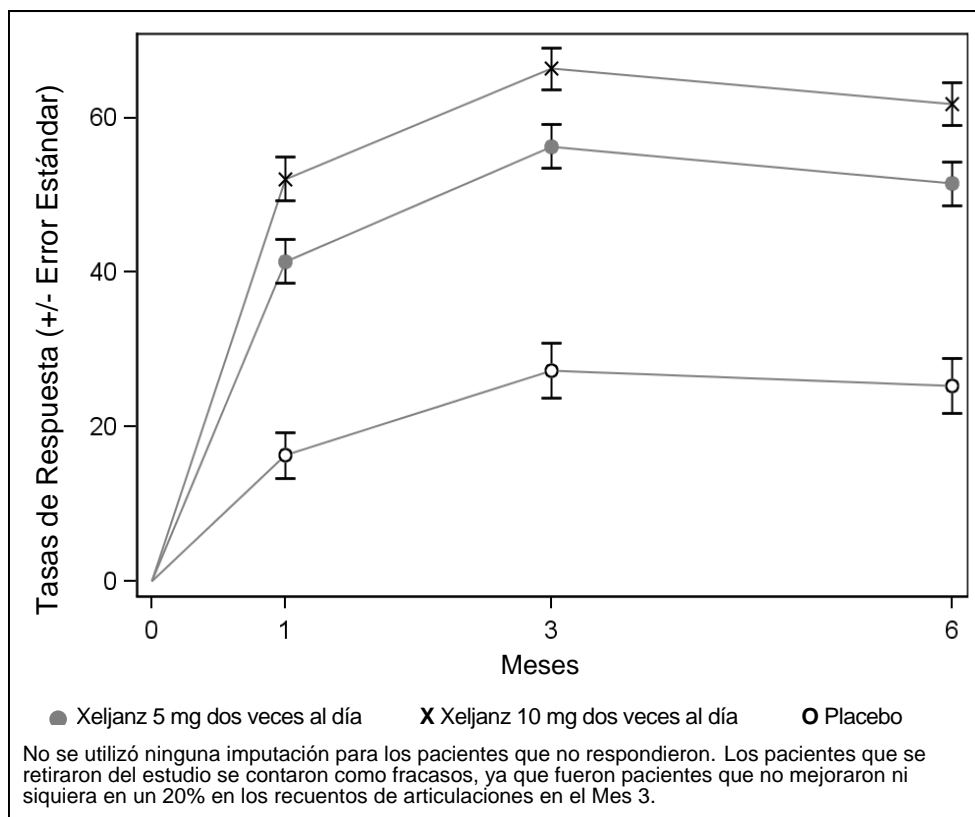
Estudio IV: Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX				
Componente	Momento	Placebo + MTX	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día + MTX	XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día + MTX
		N = 156	N = 316	N = 309
Cantidad de articulaciones sensibles al tacto (0-68)	Inicial	23	24	23
	Mes 3	18	13	10
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	Inicial	14	14	14
	Mes 3	10	6	6
Dolor ^a	Inicial	55	58	58
	Mes 3	47	35	29
Evaluación global del paciente ^a	Inicial	54	58	57
	Mes 3	47	35	29
Índice de discapacidad (HAQ-DI) ^b	Inicial	1,31	1,41	1,39
	Mes 3	1,19	1,00	0,84
Evaluación física global ^a	Inicial	56	59	58
	Mes 3	43	30	25
CRP (mg/L):	Inicial	13,7	15,5	17,0
	Mes 3	14,6	6,9	4,4
Estudio V: Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del TNF				
Componente	Momento	Placebo + M TX	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día + MTX	XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día + MTX
		N = 132	N = 133	N = 134
Cantidad de articulaciones sensibles al tacto (0-68)	Inicial	28	28	28
	Mes 3	21	16	13
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	Inicial	17	16	17
	Mes 3	12	8	7
Dolor ^a	Inicial	61	66	60
	Mes 3	53	39	38
Evaluación global del paciente ^a	Inicial	62	65	59
	Mes 3	53	41	37
Índice de incapacidad (HAQ-DI) ^b	Inicial	1,63	1,60	1,50
	Mes 3	1,44	1,20	1,10
Evaluación global del médico ^a	Inicial	64	65	59
	Mes 3	44	35	31
CRP (mg/L):	Inicial	16,7	19,3	15,7
	Mes 3	18,2	6,2	4,8

a. Escala análoga visual: 0 = mejor, 100 = peor.

b. Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestimenta y aseo, capacidad de levantarse, alimentarse, caminar, higienizarse, alcanzar, sujetar, y realizar actividades.

El porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 por visita en el estudio IV se muestra en la Figura 1. Se observaron respuestas similares en los estudios I, II, III y V.^{44,128}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

FIGURA 1: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita en el Estudio IV¹²⁹**Respuesta Radiográfica**

Se efectuaron dos estudios para evaluar el efecto de Xeljanz en el daño estructural de articulaciones. En el Estudio IV y el Estudio VI, se evaluó de manera radiográfica la inhibición de la progresión del daño estructural de articulaciones, y esta se expresó como el cambio medio desde el periodo inicial en mTSS y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje del estrechamiento del espacio articular (JSN), en los meses 6 y 12. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS menor o igual a 0,5).¹⁴¹

En el estudio IV, Xeljanz 10 mg dos veces al día más MTX de base causaron una inhibición significativamente mayor de la progresión del daño estructural en comparación con el placebo más MTX en los meses 6 y 12. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, Xeljanz más MTX mostraron efectos similares en la progresión media del daño estructural (sin importancia estadística). El análisis de la erosión y el puntaje de JSN fueron coherentes con los resultados generales. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.¹⁴¹

En el grupo de placebo con MTX, el 78% de los pacientes no presentó progresión radiográfica en el mes 6, en comparación con el 89% y el 87% de los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día o Xeljanz 10 mg dos veces al día, respectivamente, junto con MTX, ambos importantes en comparación con el placebo junto con MTX.¹⁴¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Tabla 7: Cambios Radiográficos al Mes 6 y al Mes 12¹⁴¹

	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 Respecto del 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 Respecto del Placebo ^b (IC)
mTSS ^c					
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					
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 de JSN ^c					
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)

^a DE = desviación estándar

^b Diferencia entre la medias de los mínimos cuadrados de XELJANZ menos placebo (IC del 95% = intervalo de confianza del 95%)

^c Los datos del Mes 6 y del Mes 12 corresponden a cambios medios respecto del periodo inicial.

Como se muestra en la Tabla 8, en el Estudio VI, la monoterapia con Xeljanz provocó una inhibición significativamente mayor de la progresión del daño estructural en comparación con MTX en los Meses 6 y 12, que también se mantuvo en el Mes 24. El análisis de la erosión y los puntajes de JSN fueron coherentes con los resultados generales.^{141,153}

En el grupo con MTX, el 70% de los pacientes no presentó progresión radiográfica en el mes 6 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 resultados fueron importantes frente al MTX.¹⁴¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN

Estudio I: Pacientes con Respuesta Inadecuada a FARME

PROLONGADA

Tabla 8: Cambios Radiográficos al Mes 6 y al Mes 12¹⁴¹

	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 Respecto 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 Respecto de MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
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					
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 de JSN ^c					
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)

^a DE = desviación estándar

^b Diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados de XELJANZ menos MTX (IC del 95%= intervalo de confianza del 95%)

^c Los datos del Mes 6 y del Mes 12 corresponden a cambios medios respecto del periodo inicial.

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud

La mejoría del funcionamiento físico se midió con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del periodo inicial en el funcionamiento físico en comparación con el placebo en el mes 3 (estudios I, II, III y V) y el mes 6 (estudios II y III). En la Semana 2 de los Estudios I y II, los pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día presentaron una mejoría significativamente mayor en las funciones físicas que los pacientes que recibieron placebo. En el estudio III, las mejorías medias del cuestionario HAQ-DI se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.^{47,48} Las mejorías medias del HAQ-DI se mantuvieron por 36 meses en los estudios de extensión abiertos y en curso.⁴⁹ Comparados con los pacientes tratados con adalimumab, al mes 3, los pacientes del grupo de Xeljanz 5 mg dos veces al día presentaron disminuciones similares respecto de los valores iniciales en los valores del cuestionario HAQ-DI y los pacientes del grupo tratado con 10 mg dos veces al día presentaron disminuciones significativamente mayores en el cuestionario HAQ-DI. En la Tabla 9 se muestra el cambio medio en los valores del HAQ-DI al Mes 3 respecto del periodo inicial en los Estudios I a VI.¹⁵³

Tabla 9: Cambio Medio Respecto del Periodo Inicial en el HAQ-DI¹⁵⁹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Momento	Placebo N = 109	Monoterapia con XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día N = 237	XELJANZ 10 mg Monoterapia Dos Veces al Día N = 227	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,19	-0,50**	-0,57**	
Estudio II: Pacientes con 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 en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,21	-0,46**	-0,56**	
Estudio III: Pacientes con 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 QOW + MTX N = 190
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,24	-0,55**	-0,61**	-0,49**
Estudio IV: Pacientes con 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 en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,15	-0,40 ^b	-0,54	
Estudio V: Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del 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 en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,18	-0,43**	-0,46**	
Estudio VI: No Tratados Previamente con MTX: Monoterapia				
	Placebo + MTX N = 171	Monoterapia con XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día N = 355	Monoterapia con XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día N = 381	
Cambio Medio en los MC en HAQ-DI al Mes 3 ^a	-0,47	-0,75**	-0,85**	

^a. Punto temporal de eficacia primaria.

^b. La importancia estadística no se pudo declarar en el Estudio IV debido a un procedimiento de reducción.

** p < 0,0001, XELJANZ en comparación con placebo + MTX/DMARD.

Los resultados se obtuvieron a partir de un modelo lineal longitudinal con cambio respecto del periodo inicial como variable dependiente y tratamiento, periodo inicial, visita y región como efectos fijos, y paciente como efecto aleatorio.

IC = intervalo de confianza, FAS = conjunto de todos los análisis, MC = mínimos cuadrados, N = cantidad de pacientes, MTX = metotrexato, QOW = semana por medio, HAQ-DI = Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad

En los 5 estudios, la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de Salud en Formulario Abreviado (SF-36). En estos estudios, los pacientes que recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto el periodo inicial, en comparación con el placebo, en los 8 dominios del SF-36 así como en el Resumen del Componente Físico (PCS) y el Resumen del Componente Mental (MCS) en el mes 3. Ambos grupos tratados con Xeljanz

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

presentaron una mejoría significativamente mayor respecto de los valores iniciales en comparación con el grupo de placebo en los 8 dominios así como en el PCS y el MCS al Mes 3 en los Estudios I, IV y V.⁵⁰ En los Estudios III y IV, las mejorías medias según el SF-36 se mantuvieron hasta 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.^{51,52}

En el Mes 3, la mejoría en la fatiga se evaluó mediante la escala de Evaluación Funcional de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F) en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor en la fatiga respecto del periodo inicial en comparación con el placebo en los 5 estudios. En los estudios III y IV, las mejorías medias según la FACIT-F se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.⁵³

En el Mes 3, la mejoría en el sueño se evaluó mediante las escalas de resumen I y II del Índice de Problemas del Sueño de la medición del Estudio de Resultados Médicos sobre el Sueño (MOS-Sleep) en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del periodo inicial en ambas escalas en comparación con el placebo en los estudios II, III y IV. En los estudios III y IV, las mejorías medias en ambas escalas se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz.

El aumento en la productividad se evaluó utilizando la escala del Cuestionario de Limitaciones del Trabajo (WLQ) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor respecto del periodo inicial en la Escala de Resumen del Rendimiento Total en comparación con el placebo en los estudios III, IV y V. En los estudios III y IV, las mejorías medias en el rendimiento total se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día.

Durabilidad de las Respuestas Clínicas

La durabilidad del efecto se evaluó mediante las tasas de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, media de HAQ-DI media y media de DAS28-4(ESR) en los tres estudios de tasas de incidencia (IR) de FARME, de fase 3 con una duración superior a un año. La eficacia en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib se mantuvo hasta el final de los estudios. También se proporciona evidencia de persistencia de la eficacia con el tratamiento con tofacitinib durante 7 años como máximo a partir de un estudio en curso y un estudio de seguimiento a largo plazo abierto completado.¹⁵³

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración oral de Xeljanz XR, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 4 horas, y la vida media es de ~6 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en el plazo de las 48 horas con una acumulación insignificante después de la administración una vez al día.¹⁴⁹ El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib para Xeljanz XR 11 mg administrado una vez al día son bioequivalentes a los de Xeljanz 5 mg administrados dos veces al día.¹⁴⁴

Absorción y Distribución

Tofacitinib se absorbe bien y tiene una biodisponibilidad oral del 74% después de la administración de Xeljanz.²⁴ La administración de Xeljanz XR junto con una comida rica en grasas no produjo cambios en el ABC, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ aumentó en un 27% y la $T_{m\acute{a}x}$ se prolongó aproximadamente 1 hora.¹⁴⁷ En los ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta la comida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L²⁶. Aproximadamente, el 40% de tofacitinib en circulación se une a las proteínas.^{27,153} Tofacitinib se une predominantemente a la albúmina, y parece que no se une a α -1-glucoproteína ácida.²⁷ Tofacitinib se distribuye de igual modo entre los glóbulos rojos y el plasma.²⁸

Metabolismo y Eliminación

Los mecanismos de depuración para tofacitinib son de aproximadamente, el 70% en el metabolismo hepático y el 30% en la excreción renal del medicamento primario.²⁹ El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por la CYP3A4³⁰ con una contribución menor de la CYP2C19.³¹ En un estudio radiomarcado en seres humanos, más del 65% de la radioactividad circulante total se explica por el medicamento sin cambios, y el 35% restante se atribuye a 8 metabolitos, cada uno que representa menos del 8% del total de la radiactividad.³² Todos los metabolitos se han observado en las especies animales y se prevé que tienen $\leq 10\%$ de la potencia de tofacitinib para la inhibición de JAK1/3. No se detectó evidencia de estereoconversión en las muestras humanas. La actividad farmacológica del tofacitinib se atribuye a la molécula primaria.

Los datos farmacocinéticos y las recomendaciones de dosificación para las poblaciones especiales y las interacciones medicamentosas se incluyen en la Figura 2.

Farmacocinética en Pacientes con RA

El análisis de PK poblacional en los pacientes con artritis reumatoide indicó que la exposición sistémica (ABC) del tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg, 140 kg) fue similar a la de un paciente de 70 kg. Se calculó que los pacientes ancianos de 80 años tuvieron $< 5\%$ de ABC más alta en relación con la edad media de 55 años. Se estimó que las mujeres tenían un ABC un 7% más baja que la de los varones. Los datos disponibles también mostraron que no existen diferencias importantes en el ABC de tofacitinib entre los pacientes blancos, negros y asiáticos. Se observó una relación lineal aproximada entre el peso corporal y el volumen de distribución, que produce concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) más altas y concentraciones mínimas ($C_{m\acute{i}n}$) más bajas en los pacientes de menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera de importancia clínica. Se estima que la variabilidad entre los sujetos (porcentaje de coeficiente de variación) en el ABC de Xeljanz es del aproximadamente el 27%.³⁵

Deterioro Renal

Los pacientes con deterioro renal leve, moderado y severo tuvieron un ABC un 37%, un 43% y un 123% más alto, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (consulte la sección 4.2).¹⁷ En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, la contribución de la diálisis a la depuración total del tofacitinib fue relativamente poca.¹⁰⁹

Deterioro Hepático

Los pacientes con deterioro hepático leve y moderado presentaron un ABC un 3% y un 65% mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos¹⁶. No se estudiaron pacientes con deterioro hepático severo (consulte la sección 4.2).

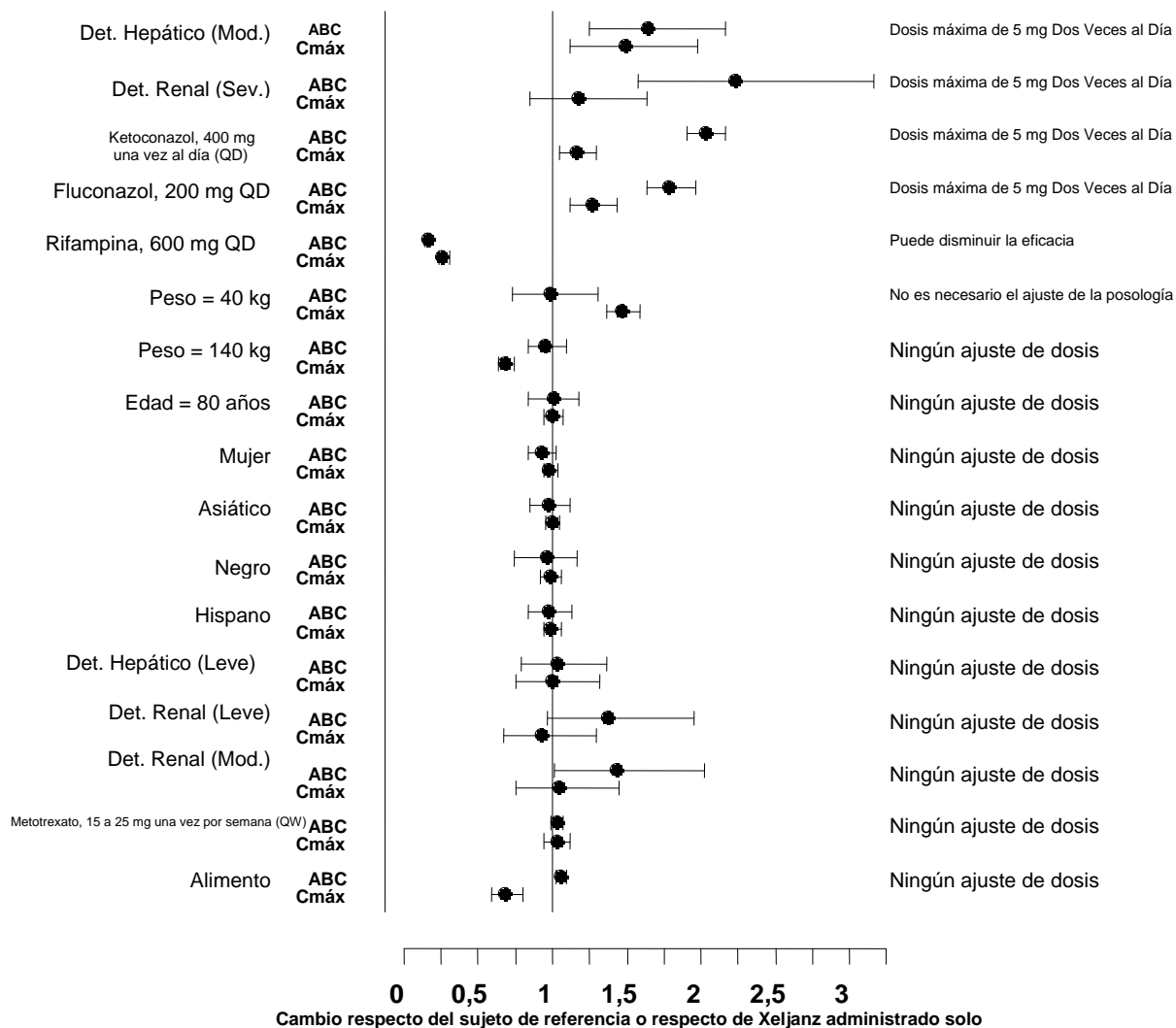
Población Pediátrica

No se establecieron la farmacocinética, la seguridad ni la eficacia de tofacitinib en pacientes pediátricos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Figura 2: Xeljanz XR* Recomendación sobre la Dosificación Basada en los Datos Farmacocinéticos³⁷
Covariable PK Cambio en Veces e IC del 90% Recomendación



Las comparaciones de peso, edad, sexo y raza se basan en los datos del paciente con AR, con referencia a los valores de 70 kg, 55 años, varón y blanco, respectivamente.

Nota: Los grupos de referencia de los datos de deterioro renal y hepático corresponden a sujetos con funciones renales y hepáticas normales, respectivamente; el grupo de referencia de la interacción medicamentosa y de los estudios de efecto alimentario corresponde a la administración de Xeljanz solo; Mod. = moderado; Sev. = severo; Det. = deterioro.

*La dosis máxima recomendada de Xeljanz XR es de 11 mg una vez al día para los pacientes con RA con deterioro hepático moderado, deterioro renal severo, pacientes con RA que reciben medicamentos concomitantes que son inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) y pacientes con RA que reciben uno o más medicamentos concomitantes que causan la inhibición moderada de CYP3A4 y la inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).¹⁵⁰

5.3. Datos No Clínicos de Seguridad

En estudios no clínicos, se observaron efectos sobre los sistemas inmunitario y hematopoyético que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) de tofacitinib. En dosis de importancia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

clínica, se observaron efectos secundarios de inmunosupresión, como infecciones bacterianas, virales y linfoma. Otros hallazgos con dosis muy por encima de las exposiciones de humanos incluyeron efectos en el hígado, los pulmones y el aparato digestivo.

Se observaron linfomas en 3 de 8 monos adultos y en 0 de 14 monos jóvenes tratados con una dosis de tofacitinib de 5 mg/kg dos veces al día. La dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) para los linfomas fue de 1 mg/kg dos veces al día. El ABC no unido con 1 mg/kg dos veces al día fue de 341 ng•h/mL, que es aproximadamente 0,7 veces el ABC no unido con 10 mg dos veces al día en seres humanos.¹⁰⁶

Tofacitinib no se considera mutagénico ni genotóxico en función de los resultados de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* sobre mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.¹³²

La capacidad carcinogénica de tofacitinib fue evaluada por estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones en una dosis alta de como máximo 200 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~23 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día). Se observaron tumores benignos con células de Leydig en ratas: los tumores benignos con células de Leydig en ratas no se asocian con un riesgo de tumores con células de Leydig en seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasias malignas del tejido adiposo pardo) en ratas hembras con dosis ≥ 30 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de aproximadamente ~51 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día). Se observaron timomas benignos en ratas hembra, que recibieron dosis solamente de 100 mg/kg/día reducidas a 75 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~114 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día).¹³³

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y que tiene efectos sobre la fertilidad de la hembra, el parto y el desarrollo peri/postnatal en ratas.¹²⁶ Tofacitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina, la motilidad de los espermatozoides ni la concentración de espermatozoides.¹²⁶ Se secreta en la leche de ratas lactantes.¹²⁶

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes¹⁴²

Sorbitol
Hidroxietilcelulosa
Copovidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento de Xeljanz XR 11 mg comprimidos:

Acetato de celulosa

Hiprolosa

2910/hipromelosa
Dióxido de titanio
Triacetina
Oxido rojo de hierro

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

Contenidos de la tinta de impresión:

Goma laca

Propilenglicol
óxido negro de hierro

6.2. Incompatibilidades

N/A

6.3. Periodo de Validez

24 meses

6.4. Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Almacenar a temperaturas menores a 30 C.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante y cierre con sello de inducción.

Documento de referencia utilizado para realizar la actualización: Ficha Técnica (CDS) Versión 9.0

Para más información, comuníquese con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

7. REFERENCIAS

1. Module 2 SCE, Section 2.7.3.1
2. Module 5 CSR A3921032
3. Module 5 CSR A3921044
4. Module 5 CSR A3921045
5. Module 5 CSR A3921046
6. Module 5 CSR A3921064
7. Module 2 SCP, Section 2.7.2.2.2.3, Table 14
8. Module 2 SCP, Section 2.7.2.2.2.3, Table 20
9. Module 2 SCP, Section 2.7.2.2.2.3, Table 16
10. Module 2 SCP, Section 2.7.2.2.2.3, Table 22
11. Module 2 SCE, Section 2.7.3.4.2.2.2, Figure 38
12. Module 2 SCP, Section 2.7.2.2.2.3, Table 24
13. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.1.3
14. Module 2 SCP, Section 2.7.2.2.2.3, Table 26
15. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.3.9
16. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.3.6, Table 12
17. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.3.5, Table 11
18. CSR A3921028, Table 10
19. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.2.1, Figure 25 and PMAR 00187, Figure 16
20. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.2.1, Figure 26
21. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.2.1, Figures 22, 23 and 24
22. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.2.1, Figure 21
23. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.1.1
24. Module 2 SBP, Section 2.7.1.2.4, Table 19
25. Module 2 SBP, Section 2.7.1.2.3, Table 16
26. Module 2 SBP, Section 2.7.1.2.4, Table 18
27. Module 2, Pharmacokinetics Tabulated Summary 2.6.5.6
28. Module 2, Pharmacokinetics Written summary, Section 2.6.4.4.2
29. Module 2, Pharmacokinetics Written Summary, Section 2.6.4.5.1.5
30. Module 2, Pharmacokinetics Tabulated Summary 2.6.5.10
31. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.3.7, Table 36
32. DM2004-690550-049
33. Module 2, Pharmacokinetics Tabulated Summary 2.6.5.12
34. Module 2, Pharmacokinetics Tabulated Summary 2.6.5.15
35. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.1.3
36. Module 2 SCP, Section 2.7.2.2.2.3, Table 18
37. Module 2 SCP, Section 2.7.2.3.3, Figure 41
38. Module 2 SCE, Section 2.7.3.2.2.2
39. Module 2 SCE, Section 2.7.3.2.2.1
40. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.2.1.1, Table 14, Figures 2, 3 and 4
41. PMAR 00223, Figure 2
42. Module 2 SCE, Section 2.7.3.5, Table 53, Figure 39
43. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.2.2.1, Table 33, Figures 19, 20 and 21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

44. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.2.1.1, Table 14, Figure 2
45. This reference supported text that was subsequently deleted in version 5.0. Reference no longer applicable.
46. This reference supported text that was subsequently deleted in version 5.0. Reference no longer applicable.
47. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.2.1.3, Table 17, Figure 6
48. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.2.2.3, Table 35, Figure 22
49. Module 2 SCE, Section 2.7.3.5, Figure 40
50. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.2.4, Figures 23, 24, 25 and 26
51. Module 5 CSR A3921044, Tables 14.5.3.1.6, 14.5.3.2.6, 14.5.3.3.6, 14.5.3.4.6, 14.5.3.5.6, 14.5.3.6.6, 14.5.3.7.6, 14.5.3.8.6, 14.5.3.9.6, 14.5.3.10.6
52. Module 5 CSR A3921064, Tables 14.5.3.1.6, 14.5.3.2.6, 14.5.3.3.6, 14.5.3.4.6, 14.5.3.5.6, 14.5.3.6.6, 14.5.3.7.6, 14.5.3.8.6, 14.5.3.9.6, 14.5.3.10.6
53. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.2.4, Figures 27 and 28
54. Module 5 CSR A3921006
55. Module 5 CSR A3921004
56. Module 5 CSR A3921076
57. Table 1059.4.5.4.1

58. Table 1059.4.5.4.2
59. Module 5 CSR A3921143, Table 15
60. Integrated Summary of Safety Section 1.2.3
61. This reference supported text that was removed subsequently deleted in version 9.0. Reference no longer applicable.
62. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.1.3, Table 9, and P3ALL Table 843.3.7
63. P3 All tables 6.3.1, 6.3.3
64. LTE 6.3.1
65. Integrated Summary of Safety Section 2.1.3.5
66. Table 1059.4.5.4.1 and Table 1059.4.5.4.2
67. Table 1059.4.5.4.3
68. Table 1059.s18.1
69. Table 1059.s18.1.2
70. Table 1059.s18.1.1
71. P3ALL Table 913.3.5.2
72. P3ALL Table 913.3.5.1
73. LTE Table s18.1 and Table 4.4.1

74. P123LTE Table 1.9.1.1.A

75. 1059.s19.16
76. P3 ALL Table s19.4
77. 1059.s19.13
78. LTE Table s19.1
79. P3 Mono Table 14.21.1
80. 1059.14.1.2
81. P3ALL s25.1
82. P3ALL s25.25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

83. This reference was removed with version 5.0, as reference was not utilized in CDS.
84. This reference was removed with version 5.0, as reference was not utilized in CDS.
85. P3 ALL Figure 14.8.1
86. P3 ALL Figure 14.9.1
87. P3 ALL Figure 14.10.1
88. P3 ALL Figure 14.11.1
89. LTE Figure 14.11.1
90. P3 ALL Table 737.14.8.3

91. P3 ALL Table 737.14.9.3

92. P3 ALL Table 737.14.13.3
93. P3 ALL Table 14.16.2
94. Module RA 5 CSR A3921109
95. LTE Figure 14.9.1
96. LTE Figure 14.10.1
97. LTE (ad hoc) Table s19.9
98. LTE Figure 14.8.1
99. ANSM stage 2b response Table 684.19.5 and Table 684.19.7
100. LTE Table s18.6 and Table s18.8
101. Module 5 CSR A3921028
102. Module 5 CSR A3921014
103. Module 5 CSR A3921013

104. Module 2, SCE Section 2.7.3.3.2.1.4, Table 20
105. Module 2, SCE Section 2.7.3.3.2.1.4, Table 19
106. Studies 2003-0301 and 2501-010
107. Module 2, Pharmacokinetics written summary 2.6.4.6.6
108. Module 5 CSR A3921025, Table 13.5.18.3, 13.5.19.3, 13.5.20.3
109. Module 2 SCP, Section 2.7.2.2.2.2, Figure 6
110. SCE Module 5; CSR A3921044: Tables 14.2.4.1, 14.2.5.1, 14.2.10.1, 14.2.8.1, 14.2.11.1, 14.2.9.1, 14.2.6.1; CSR A3921032: 14.2.6.1.1, 14.2.7.1.1, 14.2.12.1.1, 14.2.6.10.1.1, 14.2.13.1.1, 14.2.11.1.1, 14.2.8.1.1
111. This reference was removed with version 5.0, as reference was not utilized in CDS.
112. Module 2, SCE, Section 2.7.3.3.2.1.1, Table 14
113. Module 2, SCE, Section 2.7.3.3.2.1.3, Table 17
114. Module 2, SCE, Section 2.7.3.3.2.1.4, Table 19
115. CSR A3921064 Table 14.2.11.5
116. Module 2, SCE Section 2.7.3.3.3.1, Figures 29-32; SCE Section 2.7.3.3.3.1, Tables 47,48; Section 2.7.3.3.3.2, Tables 49-52

117. Module 2, SCE Section 2.7.3.3.2.1.1., Figure 2; Section 2.7.3.3.2.2.1, Figure 19
118. Module 2, SCE Section 2.7.3.3.2.1.2, Table 16; SCE Section 2.7.3.3.2.2.2, Table 34
119. Module 2, SCE Section 2.7.3.3.2.1.7, Table 26; SCE Section 2.7.3.3.2.2.7, Table 42
120. P3 ALL Tables 777.s18.2 and Table 1059.3.1.1
121. Integrated Summary of Safety Section 2.1.5.5.2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

122. Integrated Summary of Safety Section 2.1.5.3.2
123. P3ALL Table 777.4.5.4
124. This reference supported text that was removed subsequently deleted in version 9.0.
Reference no longer applicable.
125. This reference supported text that was removed subsequently deleted in version 9.0.
Reference no longer applicable.
126. Studies 05GR051, 04-2063-24, 09GR353, LIA00468, 05-2063-25,
CP-690550_28Oct10_103847
127. Integrated Summary of Safety Section 2.1.5.2
128. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.2.2.1, Table 33, Figure 19
129. Module 2 SCE, Module 5 CSR A3921044, Figure 14.2.1.1
130. This reference was removed with version 5.0, as reference was not utilized in CDS.

131. Integrated Summary of Safety Section 2.1.5.4

132. Studies 01-2063-11, 01-2063-16, 01-2063-10, 23178-0-494OECD, 01-2063-12

133. Studies 8200-368 and 6348-463

134. Module 2 SCE, Section 2.7.3.3.1.3, Table 10

135. This reference supported text that was removed subsequently deleted in version 9.0.
Reference no longer applicable.

136. P3 ALL (ad hoc) 249.1
137. P3 ALL (ad hoc) Table 249.1; LTE (ad hoc) Table 249.1
138. 2.5 Clinical Overview Revision to Core Data Sheet (April 2013).
139. 2.5 Clinical Overview Addition of Non-melanoma Skin Cancer (NMSC) Adverse Drug
Reaction (August 2013)
140. 2.5 Clinical Overview To Support Changes to the Tofacitinib Core Data Sheet (Addition
of Vaccine Study Results to Section 4.4 Special warnings and precautions for use), May 2014
141. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to the Tofacitinib (XELJANZ) Core Data
Sheet (Section 4.4 Special warnings and precautions for use, Section 4.5 Interactions with
other medicinal products and other forms of interaction, Section 4.8 Undesirable effects,
Section 5.1 Pharmacodynamic properties, and Section 6.3 Shelf life), November 2014
142. Module 3, Section 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product; Module 3,
Section 3.2.P.5.1 Specifications NDA 208246
143. Module 3, Section 3.2.P.1 Description and Composition in Approved NDA 203214 for
XELJANZ; 3.2.P. 1 Description and Composition in XELJANZ XR NDA 208246
144. Module 5.3.1.2, CSR A3921212, Section 13.2
145. Module 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies (SCP), Section 2.7.2.3.1
146. Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety (SCS), Section 2.7.4.5.9
147. Module 5.3.1.1, CSR A3921180, Section 13.1 and Section 13.2
148. Module 2.5 Clinical Overview for US NDA 208246, Section 2.5.2 Overview of
Biopharmaceutics
149. Module 5.3.1.2, CSR A3921212, Section 13.1 and Section 13.2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ XR 11 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA

150. Module 2.5 Clinical Overview, To Support Updates to the Tofacitinib (XELJANZ/XELJANZ XR) Core Data Sheet, Section 4.2 Posology and method of administration and Section 4.4 Special warnings and precautions for use, April 2015
151. Module 2.5 Clinical Overview, Addition of Adverse Drug Reactions Frequency for Tofacitinib (XELJANZ®) Core Data Sheet, May 2015
152. Module 2.5 Clinical Overview, To Support Updates to the Tofacitinib (XELJANZ®) Core Data Sheet, Section 4.4 Special warnings and precautions for use, Section 4.8 Undesirable effects, May 2015
153. Module 2.5 Clinical Overview, To Support Updates to the Tofacitinib (XELJANZ®) Core Data Sheet, Section 4.4 Special warnings and precautions for use, Section 4.6 Fertility, pregnancy and lactation, Section 4.8 Undesirable effects, Section 5.1 Pharmacodynamic properties, Section 5.2 Pharmacokinetic properties Section 5.3 Nonclinical safety data, February 2016.
154. P123LTE Table 1.11.1.1.A
155. P3All April 2014 Table 777.s18.2
156. CSR A3921069:Table 14.3.4.1.23.1
157. Integrated Safety Analysis for Infections CP-690,550, 08112011
158. CSR A3921045: Tables 14.2.3.1.1, 14.2.3.1.2, 14.2.4.1.1, 14.2.4.1.2, 14.2.5.1.1, 14.2.5.1.2; CSR A3921046: Tables 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.3.1, 14.2.3.2; CSR A3921044 (2-year): Tables 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.3.1, 14.2.3.2; CSR A3921032: Tables 14.2.3.1.1, 14.2.3.1.2, 14.2.4.1.1, 14.2.4.1.2, 14.2.5.1.1, 14.2.5.1.2; CSR A3921069 (2-year): Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.3.1
159. CSR A3921045: Table 14.2.1.2; CSR A3921046: Table 14.2.11.1.7; CSR A3921064: Table 14.2.11.5; CSR A3921044 (2-year): Table 14.2.11.5; CSR A3921032: Table 14.2.13.3.1; CSR A3921069 (2-year): Table 14.2.11.5