

REF. RF2127371/23

REG. ISP N° F-28077/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**Xeljanz Solución Oral 1 mg/mL
(Tofacitinib)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xeljanz Solución Oral 1 mg/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de Solución Oral contiene 1,62 mg de citrato de tofacitinib equivalente a 1 mg de base libre del principio activo de tofacitinib.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución clara e incolora.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

Toda la información provista en esta sección para la indicación de artritis idiopática juvenil del curso poliarticular (AIJcp) se aplica a Xeljanz 1 mg/mL Solución Oral y Xeljanz 5 mg dos veces al día, ya que contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

4.1. Indicaciones terapéuticas

Xeljanz Solución Oral está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJcp) activa en pacientes de 2 años y mayores.

4.2. Posología y método de administración

El uso de Xeljanz Solución Oral no se ha estudiado y no debe usarse en combinación con antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL-12/IL23, antiintegrinas, moduladores selectivos de la coestimulación, y con inmunosupresores potentes, como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus, debido a la posibilidad de que aumente la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con Xeljanz debe interrumpirse si un paciente presenta una infección grave hasta lograr controlarla.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL****Método de administración**

Xeljanz Solución Oral se administra por vía oral, con o sin alimentos.

Xeljanz Solución Oral se puede administrar como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).

La dosis recomendada de tofacitinib para los pacientes con AIJcp de 2 años y mayores es tofacitinib tabletas 5 mg dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, la cual no se debe exceder (Tabla 1).

Tabla 1. Dosificación recomendada de tofacitinib para los pacientes con AIJcp de 2 años y mayores

Peso corporal (kg)	Régimen de dosificación
10 a <20	3,2 mg (3,2 mL de solución oral) dos veces al día
20 a <40	4 mg (4 mL de solución oral) dos veces al día
≥40	5 mg (una tableta de 5 mg o 5 mL de solución oral) dos veces al día*

* Los pacientes ≥40 kg tratados con tofacitinib 5 mL solución oral dos veces al día se pueden cambiar a tofacitinib 5 mg tabletas dos veces al día. Los pacientes <40 kg no se pueden cambiar de la solución oral de tofacitinib.

Ajuste de la dosis debido a anormalidades de laboratorio (ver sección 4.4)

El ajuste de la dosis o la interrupción de la dosificación pueden ser necesarios para el manejo de alteraciones en pruebas de laboratorio relacionadas con la dosis incluyendo linfopenia, neutropenia y anemia, como se describe en las tablas 2, 3 y 4.

No se recomienda iniciar Xeljanz Solución Oral en pacientes con conteo de linfocitos <500 células/mm³.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Tabla 2. Ajuste de la dosis para linfopenia

Conteo bajo de linfocitos (ver sección 4.4)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Conteo de linfocitos ≥ 500	Mantener la dosis.
Conteo de linfocitos < 500 (Confirmado por repetición de la prueba)	Descontinuar el tratamiento con Xeljanz Solución Oral.

Se recomienda no iniciar Xeljanz Solución Oral en pacientes con conteo absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) < 1000 células/mm³.

Tabla 3. Ajuste de la dosis para neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) bajo (ver sección 4.4)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
ANC > 1000	Mantener la dosis.
ANC 500-1000	Para disminuciones persistentes en este rango, reducir la dosis de Xeljanz Solución Oral o interrumpir la administración hasta que el ANC sea > 1000 . Para pacientes que reciben Xeljanz Solución Oral dos veces al día, interrumpir la dosis de Xeljanz Solución Oral. Cuando el ANC sea > 1000 , reanude el tratamiento con Xeljanz Solución Oral dos veces al día.
ANC < 500 (Confirmado por repetición de la prueba)	Descontinuar el tratamiento con Xeljanz Solución Oral.

No se recomienda iniciar Xeljanz Solución Oral en pacientes con hemoglobina < 9 g/dL.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Tabla 4. Ajuste de la dosis para anemia

Valor de hemoglobina bajo (ver sección 4.4)	
Valor de laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución ≤ 2 g/dL y $\geq 9,0$ g/dL	Mantener la dosis.
Disminución > 2 g/dL o menos de 8,0 g/dL (Confirmado por repetición de la prueba)	Interrumpir la administración de Xeljanz Solución Oral hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado.

Poblaciones especialesInsuficiencia renal

Si la dosis es de Xeljanz Solución Oral 5 mg dos veces al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa es de Xeljanz Solución Oral 5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos, pero no limitados a los que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz Solución Oral es de 3,2 mg, 4 mg o 5 mg una vez al día, si la dosis en presencia de una función renal normal es de 3,2 mg, 4 mg o 5 mg dos veces al día, respectivamente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Xeljanz Solución Oral no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de Xeljanz Solución Oral es de 3,2 mg, 4 mg o 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 3,2 mg, 4 mg o 5 mg dos veces al día, respectivamente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular que reciben inhibidores del citocromo P450 (CYP3A4) y del citocromo 2C19 (CYP2C19)

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz Solución Oral 5 mg dos veces al día, en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada del CYP3A4 y una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis recomendada de Xeljanz Solución Oral es de 5 mg una vez al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

En pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen tanto una inhibición moderada del CYP3A4 y una potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis recomendada de Xeljanz Solución Oral es de 3,2 mg, 4 mg o 5 mg una vez al día, si la dosis en presencia de una función renal normal es de 3,2 mg, 4 mg o 5 mg dos veces al día, respectivamente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de curso poliarticular que reciben inductores del citocromo P450 (CYP3A4)

La coadministración de Xeljanz Solución Oral con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina) puede causar la pérdida o la reducción de la respuesta clínica (ver sección 4.5). La coadministración de potentes inductores del CYP3A4 con Xeljanz Solución Oral no es recomendada.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis a pacientes de 65 años y mayores.

Población pediátrica

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xeljanz Solución Oral 5 mg dos veces al día o a la dosis equivalente basada en el peso dos veces al día en pacientes con AIJcp de 2 años a <18 años.

4.3. Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes**
- **Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas**
- **Insuficiencia hepática grave**

~~Ninguna~~

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones graves

Se han informado infecciones graves y a veces mortales debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos y virales o a otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, entre ellos, FARMES biológicos y Xeljanz. Las infecciones graves más frecuentes informadas con Xeljanz incluyeron neumonía, infecciones del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, choque séptico, diverticulitis, gastroenteritis,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

apendicitis y sepsis. Entre las infecciones oportunistas, con el uso de Xeljanz se informaron tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, *Cryptococcus*, histoplasmosis, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatomal, citomegalovirus, virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad diseminada, en lugar de localizada, pacientes con artritis reumatoide a menudo tomaban agentes inmunomoduladores concomitantes, como metotrexato o corticoesteroides, que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponerlos a sufrir infecciones. También pueden ocurrir otras infecciones graves, que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Xeljanz Solución Oral no debe administrarse a pacientes con infección activa, que incluye las infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento antes de comenzar a administrar Xeljanz Solución Oral a pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, que hayan estado expuestos a tuberculosis, que tengan antecedentes de una infección grave u oportunista, que hayan vivido en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica o viajado a estas zonas, o que tengan afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a las infecciones.

Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Xeljanz Solución Oral y después de él. El tratamiento con Xeljanz Solución Oral debe interrumpirse si un paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Se deben hacer pruebas diagnósticas completas y de inmediato (adecuadas para un paciente inmunodeprimido), comenzar el tratamiento antimicrobiano adecuado y supervisar cuidadosamente a un paciente que presente una infección nueva durante el tratamiento con Xeljanz Solución Oral.

Debido a que hay una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en las poblaciones de diabéticos en general, se debe tener precaución al tratar a ancianos y pacientes con diabetes (ver sección 4.8). Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones.

El riesgo de infección puede ser mayor con grados crecientes de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos en la evaluación del riesgo individual de infección del paciente. El criterio para interrupción y el monitoreo en casos de linfopenia se desarrollan en la sección 4.2.

Tuberculosis

Se debe evaluar a los pacientes y determinar si tienen infección latente o activa antes de y de acuerdo con los lineamientos aplicables durante la administración de Xeljanz Solución Oral.

Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano estándar antes de la administración de Xeljanz Solución Oral.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

También se debe considerar el tratamiento antituberculosis antes de la administración de Xeljanz Solución Oral a pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un ciclo adecuado de tratamiento y a pacientes con resultados negativos en una prueba de tuberculosis latente que tienen factores de riesgo de infección por tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de salud con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis como ayuda para decidir si es adecuado comenzar el tratamiento antituberculosis en un paciente individual.

Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes que tuvieron resultados negativos en las pruebas de infección por tuberculosis latente antes de comenzar el tratamiento.

Reactivación viral

Se ha informado la reactivación viral con el tratamiento con FARME, y se observaron casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster) en estudio clínicos con Xeljanz Solución Oral. Se desconoce la repercusión de Xeljanz Solución Oral en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con resultados positivos de hepatitis B o C. La detección de la hepatitis viral debe efectuarse en conformidad con las directrices clínicas antes de iniciar la terapia con tofacitinib.

Neoplasias y Trastorno linfoproliferativo (Excepto Cáncer de piel no melanoma [CPNM])

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

El rol de Xeljanz Solución Oral en el desarrollo del linfoma es incierto.

El papel de Xeljanz Solución Oral en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

Se observaron otras neoplasias en los estudios clínicos y en el ajuste posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata, y cáncer de páncreas.

Se desconoce el rol del tratamiento con Xeljanz Solución Oral en el desarrollo y la evolución de las neoplasias.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, pacientes que son fumadores actuales o pasados y pacientes con otros factores de riesgo de neoplasias malignas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL****Perforaciones gastrointestinales**

Xeljanz Solución Oral debe usarse con precaución en los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes con síntomas abdominales de nuevo inicio deben evaluarse de inmediato para identificar de forma temprana la perforación gastrointestinal.

Fracturas

Se han observado fracturas en pacientes tratados con Xeljanz Solución Oral en los estudios clínicos y en el entorno poscomercialización.

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, pacientes de sexo femenino y pacientes en tratamiento con corticosteroides.

Hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad seria, interrumpir de inmediato el tratamiento con tofacitinib mientras se evalúa la posible causa o causas de la reacción.

Parámetros de laboratorio**Linfocitos:**

Los conteos de linfocitos <500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y graves. No se recomienda comenzar el tratamiento con Xeljanz Solución Oral en los pacientes con un conteo de linfocitos bajo (es decir, <500 células/mm³). En los pacientes que presentan un conteo de linfocitos absoluto confirmado <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz Solución Oral. Los linfocitos se deben controlar en el periodo basal y cada 3 meses a partir de entonces. Para las modificaciones recomendadas basadas en los conteos de linfocitos, ver sección 4.2.

Neutrófilos:

No se recomienda comenzar el tratamiento con Xeljanz Solución Oral en pacientes con recuento bajo de neutrófilos (es decir, ANC <1000 células/mm³). Para pacientes que toman Xeljanz Solución Oral dos veces al día que desarrollan un ANC constante de 500 a 1000 células/mm³, se debe interrumpir la administración de la dosis hasta que el ANC sea >1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con Xeljanz Solución Oral en pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos <500 por mm³. Se debe supervisar la concentración de neutrófilos después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses posteriormente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Hemoglobina:

No se recomienda comenzar el tratamiento con Xeljanz Solución Oral en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir, <9 g/dL). El tratamiento con Xeljanz Solución Oral se debe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

interrumpir en pacientes que presentan concentraciones de hemoglobina <8 g/dL o cuya concentración de hemoglobina disminuye >2 g/dL con el tratamiento. Se debe supervisar la concentración de hemoglobina en el momento basal, después de 4 a 8 semanas de tratamiento y cada 3 meses posteriormente (ver secciones 4.2 y 4.8).

Lípidos:

Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Xeljanz Solución Oral. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las pautas clínicas (por ejemplo, programa nacional de educación sobre el colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con Xeljanz se reducen a las concentraciones anteriores al tratamiento con la administración de estatinas.

Vacunas

No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas con virus vivos en los pacientes que reciben Xeljanz Solución Oral. Se recomienda no administrar vacunas con virus vivos al mismo tiempo que Xeljanz Solución Oral. Se recomienda que todos los pacientes estén al día con todas las vacunas conforme a las pautas de vacunación actuales antes de comenzar el tratamiento con Xeljanz Solución Oral. El intervalo entre la vacunación y el inicio del tratamiento con tofacitinib debe estar en concordancia con los lineamientos actuales de vacunación en relación con los agentes inmunomoduladores. De manera coherente con estos lineamientos, si se administra una vacuna de herpes zóster, debe administrarse solamente a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o aquellos que resulten seropositivos para el virus de varicela zóster. La vacunación debe ocurrir al menos dos semanas, pero de preferencia 4 semanas antes del comienzo de la administración de agentes inmunomoduladores como el tofacitinib.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de Xeljanz Solución Oral no debe superar los 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver sección 4.2.

Xeljanz Solución Oral no se evaluó en pacientes con valores basales de depuración de creatinina (calculados según la ecuación de Cockcroft-Gault) inferiores a 40 mL/min (ver secciones 4.2 y 5.2) en estudios clínicos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz Solución Oral no debe superar los 5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver sección 4.2.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Xeljanz Solución Oral no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Combinación con Otras Terapias

Xeljanz Solución Oral no se ha estudiado y su administración debe evitarse en pacientes con AIJcp en combinación con FARMES biológicos (por ejemplo, antagonistas del receptor de interleucinas 6 [IL-6R] y moduladores de coestimulación selectiva) e inmunosupresores potentes tales como azatioprina y la ciclosporina, debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otros tipos de interacciónInteracciones que afectan el uso de Xeljanz Solución Oral

Debido a que tofacitinib es metabolizado por el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes causa la inhibición moderada del CYP3A4 y la inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver sección 4.2).

La exposición a tofacitinib disminuye cuando se coadministra con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina). Es improbable que los inhibidores del CYP2C19 solos o de la glucoproteína P modifiquen la farmacocinética (PK) de tofacitinib significativamente.

La administración concomitante con metotrexato (de 15 a 25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo efectos en la PK de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de tofacitinib aumentó los valores de ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ en 103% y 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor fuerte del CYP2C19, aumentó los valores de ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en 79% y 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve del CYP3A4, aumentó los valores de ABC de tofacitinib en 21% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado del CYP3A4, aumentó los valores de ABC de tofacitinib en 73% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en 17%. No se ha estudiado el uso combinado de dosis múltiples de tofacitinib con estos potentes inmunosupresores en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte del CYP3A4, disminuyó los valores de ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tofacitinib en 84% y 74%, respectivamente (ver sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL****Posibilidad de que Xeljanz Solución Oral influya en la farmacocinética (PK) de otros medicamentos**

Estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce de forma significativa la actividad de los principales CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) que metabolizan medicamentos en seres humanos en concentraciones que superan 80 veces la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción farmacológica en seres humanos que no mostró cambios en la PK de midazolam, un sustrato del CYP3A4 muy sensible, cuando se coadministró con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que la actividad de metabolización de los principales uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGT), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7] no se inhibe por tofacitinib en concentraciones que exceden 250 veces la $C_{m\acute{a}x}$ total en estado estacionario de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Los datos *in vitro* indican que la posibilidad de que tofacitinib inhiba a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, transportadores catiónicos orgánicos o aniónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas también es baja.

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

La coadministración de tofacitinib con metotrexato, de 15 a 25 mg, una vez a la semana, disminuyó los valores de ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de metotrexato en 10% y 13%, respectivamente. El grado de disminución de la exposición al metotrexato no justifica modificaciones en la administración de dosis individuales de metotrexato.

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

En pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de la enzima CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib genere aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos del CYP en pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL****Población pediátrica**

Se han hecho estudios de interacción medicamento-medicamento solamente en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay estudios adecuados y bien controlados respecto del uso de Xeljanz Solución Oral en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que tofacitinib es teratógeno en ratas y conejos, y que tiene efectos en la fertilidad de las hembras, el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas (ver sección 5.3). Xeljanz Solución Oral no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo sobre la utilización de anticonceptivos durante el tratamiento con Xeljanz Solución Oral y por al menos 4 semanas después de la última dosis.

Se encontró tofacitinib en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Se desconoce si tofacitinib se secreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar mientras reciben tratamiento con Xeljanz Solución Oral.

4.7. Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar máquinas

No se han hecho estudios formales de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar máquinas.

4.8. Reacciones Adversas

Los siguientes datos de seguridad se basaron en el ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo de Fase 3 (Estudio AIJcp-I) en un total de 225 pacientes con AIJcp (56 de sexo masculino y 169 de sexo femenino) de 2 a <18 años, tratados con Xeljanz Solución Oral en dosis de 5 mg dos veces al día o la dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, con o sin MTX concomitante.

Experiencia en estudios clínicos

La categoría de reacciones adversas graves más frecuentes en artritis idiopática juvenil de curso poliarticular fueron las infecciones graves (ver sección 4.4).

En la Fase 3 pivotal (Estudio AIJcp-I [A3921104]), en pacientes con artritis idiopática juvenil de edades de 2 a <18 años, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con el tofacitinib en dosis de 5 mg dos veces al día, o la dosis basada en el peso equivalente a dos veces al día, fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, nasofaringitis, pirexia, náuseas y vómitos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Las reacciones adversas al medicamento que se mencionan en la Tabla 5 se presentan por Clasificación por Órgano o Sistema (SOC) y frecuencia, definida mediante esta convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$). Para cada grupo de Clasificación por Órgano o Sistema y frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones Adversas al Medicamento por SOC y categoría de frecuencia según CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC ^a

Clasificación por Órganos o Sistemas	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco Frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
Infecciones e Infestaciones	Neumonía Influenza Herpes zóster Infección del tracto urinario Sinusitis Bronquitis Nasofaringitis Faringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis Celulitis Herpes simple Gastroenteritis viral Infección viral	Sepsis Tuberculosis del sistema nervioso central ^b Meningitis criptocócica ^b Urosepsis Tuberculosis diseminada Fascitis necrotizante ^b Bacteriemia ^b Bacteriemia estafilocócica ^b Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumonía neumocócica ^b Neumonía bacteriana Encefalitis ^b Infección micobacteriana atípica ^b Infección compleja por <i>Mycobacterium avium</i> ^b Infección por citomegalovirus Artritis bacteriana ^c
Neoplasias Benignas, Malignas y No Especificadas (Incluyendo Quistes y Pólipos)		Cáncer de piel No Melanoma ^d	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia	Leucopenia Linfopenia Neutropenia	
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad al medicamento ^e	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Clasificación por Órganos o Sistemas	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipidemia	Dislipidemia Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Parestesias	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo venoso ^f	
Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino	Tos	Disnea Congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Vómitos Diarrea Náuseas Gastritis Dispepsia		
Trastornos hepatobiliares		Esteatosis hepática	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción Acné ^g	Eritema Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético Hinchazón articular Tendinitis	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Pirexia Edema periférico Fatiga		
Investigaciones	Aumento de gammaglutamiltransferasa Aumento del colesterol en sangre Aumento de peso Aumento de creatina fosfocinasa en sangre	Aumento de enzimas hepáticas Aumento de transaminasas Resultados anormales en pruebas de la función hepática Aumento de creatinina en sangre Aumento de lipoproteínas de baja densidad	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos		Esguince de ligamento Distensión muscular	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

RAM=reacción adversa al medicamento; CPNM=cáncer de piel no melanoma; AIJcp=artritis idiopática juvenil de curso poliarticular; TP=término preferido.

^a Las frecuencias se basan en datos combinados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 (excluyendo el estudio A3921133612).

^b Las reacciones adversas al medicamento solo se informaron en estudios abiertos de extensión a largo plazo; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas a los medicamentos en los ensayos aleatorizados de fase 3.

^c La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de los TP de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^d CPNM identificado como RAM en 2013; CPNM no es un TP: la frecuencia se determina combinando frecuencias para TP de cáncer de células basales y cáncer de piel de células escamosas.

^e Datos de informes espontáneos (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en ensayos clínicos.

^f Tromboembolismo venoso (p. ej., embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis venosa retiniana).

^g Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada después de la comercialización.

Infecciones generales

En la porción doble ciego del Estudio pivotal AIJcp-I de Fase 3, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue infección, con el 44,3% de los pacientes tratados con el tofacitinib, en comparación con el 30,6% de los pacientes tratados con el placebo. En general, las infecciones fueron de severidad leve a moderada.

Infecciones graves

En el Estudio pivotal AIJcp-I de Fase 3, cuatro pacientes presentaron infecciones serias durante el tratamiento con tofacitinib, lo que representa una tasa de incidencia de 3,25 eventos por cada 100 paciente-años: neumonía, empiema epidural (con sinusitis y absceso subperióstico), quiste pilonidal y apendicitis.

Análisis de laboratorio

En los ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con Xeljanz fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron FARME como tratamiento de base.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, en artritis reumatoide, la disminución confirmada en conteo de linfocitos <500 células/mm³ se presentó en 0,23% de los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados.

En la población de seguridad a largo plazo, en artritis reumatoide, la disminución confirmada en el conteo de linfocitos <500 células/mm³ se presentó en 1,3% de los pacientes tratados con 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados.

Los conteos de linfocitos confirmados <500 células/mm³ se asociaron con incremento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (ver sección 4.4).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados de artritis reumatoide se confirmaron disminuciones del ANC por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes en los grupos de 5 mg 2 veces al día y 10 mg 2 veces al día combinados. No hubo disminuciones confirmadas del ANC por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas en el ANC fueron coherentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (ver sección 4.4).

Análisis de enzimas hepáticas

Con poca frecuencia, se observaron aumentos confirmados de las enzimas hepáticas $>3x$ el límite superior normal (LSN). En los pacientes que tuvieron un aumento de enzimas hepáticas, la modificación del tratamiento, por ejemplo, la reducción de la dosis del FARME concomitante, la interrupción de Xeljanz o la reducción de la dosis de Xeljanz, generó la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (de 0 a 3 meses), (Estudio I, ver sección 5.1) se observaron aumentos en las concentraciones de ALT $>3x$ LSN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos en las concentraciones de AST $>3x$ LSN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

En el estudio de monoterapia Fase 3 (0-24 meses) (Estudio VI, ver sección 5.1) se observaron elevaciones de ALT >3x LSN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibieron metotrexato, Xeljanz 5 mg, y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio las elevaciones de AST >3x LSN se observaron en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibieron metotrexato, Xeljanz 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de Fase 3 con tratamiento de fondo con FARMEs (de 0 a 3 meses), (Estudios II-V, ver sección 5.1), se observaron aumentos en las concentraciones de ALT >3x LSN en 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos en las concentraciones de AST >3x LSN en 0,72%, 0,5% y 0,31% de los pacientes que recibieron placebo, Xeljanz 5 mg y 10 mg 2 veces al día, respectivamente.

Se reportaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (ver sección 5.1).

Lípidos

Los aumentos en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) se evaluaron por primera vez un mes después del inicio de Xeljanz en los estudios clínicos doble ciego, controlados. Se observaron aumentos en este punto temporal, que permanecieron estables posteriormente.

A continuación, se resumen los cambios en los parámetros lipídicos desde el momento basal hasta el final del estudio (6-24 meses) en los estudios clínicos controlados.

- El colesterol LDL medio aumentó 15% en el grupo de Xeljanz 5 mg 2 veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz 10 mg 2 veces al día a los 12 meses, y aumentó 16% en el grupo de Xeljanz de 5 mg dos veces al día y 19% en el grupo de Xeljanz de 10 mg dos veces al día a los 24 meses.
- El colesterol HDL medio aumentó 17% en el grupo de Xeljanz 5 mg 2 veces al día y 18% en el grupo de Xeljanz 10 mg 2 veces al día a los 12 meses, y aumentó 19% en el grupo de Xeljanz de 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz de 10 mg dos veces al día a los 24 meses.
- Los cocientes del colesterol LDL/HDL medio, básicamente no se modificaron en los pacientes tratados con Xeljanz.
- Los cocientes de apolipoproteína B (apoB)/apoA1, básicamente no se modificaron en los pacientes tratados con Xeljanz.

REF. RF2127371/23

REG. ISP N° F-28077/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

En un estudio clínico controlado, los aumentos en el colesterol LDL y la apoB disminuyeron a las concentraciones anteriores al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

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

4.9. Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis de Xeljanz Solución Oral. No hay un antídoto específico para la sobredosis de Xeljanz Solución Oral. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. En caso de sobredosis, se recomienda supervisar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que tienen reacciones adversas deben recibir el tratamiento adecuado.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA29.

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un potente inhibidor selectivo de la familia de cinasas JAK, que tiene un alto grado de selectividad contra otras cinasas del genoma humano. En ensayos de cinasas, tofacitinib inhibe las cinasas JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. En entornos celulares donde las cinasas JAK transmiten señales en pares, tofacitinib inhibe preferentemente la señalización por receptores heterodiméricos asociados con JAK3 y/o JAK1 con selectividad funcional sobre los receptores que transmiten señales a través de pares de JAK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 mediante tofacitinib bloquea la señalización a través de los receptores comunes que contienen la cadena gamma para diversas citocinas, a saber, IL-2, -4, -7, -9, -15 y -21. Estas citocinas son fundamentales para la activación, proliferación y funcionamiento de los linfocitos, y la inhibición de su señalización puede llevar a la modulación de aspectos múltiples de la respuesta inmunitaria. Además, la inhibición de JAK1 atenuará la señalización por citocinas proinflamatorias adicionales, como IL-6 e interferones Tipo I. Con exposiciones más elevadas, podría producirse la inhibición de la señalización de eritropoyetina a través de la inhibición de la señalización de JAK2.

Efecto Farmacodinámico

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con Xeljanz hasta por 6 meses se asoció con reducciones dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales (NK) CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas calculadas que se produjeron aproximadamente de 8 a 10 semanas después del inicio del tratamiento. Estos cambios en general se resolvieron de 2 a 6 semanas después de interrumpir el tratamiento. El tratamiento con Xeljanz se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de linfocitos B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y los subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconstantes.

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

Los cambios en las concentraciones séricas de IgG, M y A durante 6 meses de administración de la dosis a pacientes con artritis reumatoide fueron pequeños, no dependieron de la dosis y fueron similares a los observados con placebo.

Después del tratamiento con Xeljanz en pacientes con artritis reumatoide, se observaron disminuciones rápidas en las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) sérica, que se mantuvieron durante toda la administración de la dosis. Los cambios en las concentraciones de PCR observados con el tratamiento con Xeljanz no se revirtieron totalmente en las 2 semanas posteriores a la interrupción, lo que indica una duración más prolongada de la actividad farmacodinámica en comparación con la semivida.

Se han observado cambios similares en las células T, células, B y PCR sérica en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque no se evaluó la reversibilidad. No se evaluaron las inmunoglobulinas séricas en pacientes con artritis psoriásica activa.

Seguridad Clínica

En un amplio estudio aleatorizado de farmacovigilancia posterior a la autorización (PASS) en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos un factor de riesgo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

cardiovascular adicional y con una dosis estable de metotrexato, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF. En particular, en febrero de 2019, la dosis de tofacitinib en el grupo de tratamiento de 10 mg dos veces al día del estudio se redujo a 5 mg dos veces al día después de que se determinara que la frecuencia de embolismo pulmonar aumentaba en el grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día frente al inhibidor del TNF. Además, la mortalidad por todas las causas aumentó en el grupo tratado con tofacitinib 10 mg dos veces al día frente al inhibidor del TNF y en el grupo tratado con tofacitinib 5 mg dos veces al día. En los datos finales del estudio, los pacientes del grupo de tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día se analizaron en su grupo de tratamiento originalmente aleatorizado. A continuación, se presentan los resultados de los datos de seguridad finales del estudio sobre eventos seleccionados.

Mortalidad

Las tasas de incidencia (IR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) para la mortalidad por todas las causas de Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fue de 0,50 (0,33; 0,74), 0,80, (0,57; 1,09), 0,65 (0,50; 0,82) y 0,34 (0,20; 0,54) eventos por cada 100 pacientes-año (PY, por sus siglas en inglés), respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,49 (0,81; 2,74), 2,37 (1,34; 4,18) y 1,91 (1,12; 3,27), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas con la infección para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,08 (0,02; 0,20), 0,18 (0,08; 0,35), 0,13 (0,07; 0,22) y 0,06 (0,01; 0,17) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,30 (0,29; 5,79), 3,10 (0,84; 11,45) y 2,17 (0,62; 7,62), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas a eventos cardiovasculares para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,25 (0,13; 0,43), 0,41 (0,25; 0,63), 0,33 (0,23; 0,46) y 0,20 (0,10; 0,36) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,26 (0,55; 2,88), 2,05 (0,96; 4,39) y 1,65 (0,81; 3,34), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas a neoplasias malignas para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,10 (0,03; 0,23) 0,00 (0,00; 0,08), 0,05 (0,02; 0,12) y 0,02 (0,00; 0,11) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 4,88 (0,57; 41,74), 0 (0,00, Inf) y 2,53 (0,30; 21,64), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) por muertes asociadas con otras causas (excluyendo infecciones, acontecimientos cardiovasculares, neoplasias malignas) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,08 (0,02; 0,20) 0,21 (0,10; 0,38), 0,14 (0,08; 0,23) y 0,06 (0,01; 0,17) eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,30 (0,29; 5,81), 3,45 (0,95; 12,54) y 2,34 (0,67; 8,16), respectivamente.

En estudios clínicos con Xeljanz que incluyeron 10 mg dos veces al día, las tasas de incidencia de mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día no han sido más elevadas que las tasas en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Las tasas de mortalidad en pacientes tratados con Xeljanz son similares a las notificadas para pacientes con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular, tratadas con terapias biológicas.

Infecciones

Las IR (IC del 95%) para todas las infecciones para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 41,74 (39,21; 44,39), 48,73 (45,82; 51,77), 45,02 (43,10; 47,01) y 34,24 (32,07; 36,53) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,20 (1,10; 1,31), 1,36 (1,24; 1,49) y 1,28 (1,18; 1,38), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para infecciones graves para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 2,86 (2,41, 3,37), 3,64 (3,11, 4,23), 3,24 (2,89, 3,62) y 2,44 (2,02, 2,92) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,17 (0,92, 1,50), 1,48 (1,17, 1,87) y 1,32 (1,07, 1,63), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para infecciones oportunistas para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,76 (0,54; 1,04), 0,91 (0,66; 1,22), 0,84 (0,67; 1,04) y 0,42 (0,26; 0,64) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todas las dosis de Xeljanz fueron 1,82 (1,07; 3,09), 2,17 (1,29; 3,66) y 1,99 (1,23; 3,22), respectivamente. La mayoría de las infecciones oportunistas en los grupos de tratamiento con Xeljanz fueron infecciones oportunistas por herpes zóster; también se reportó un número limitado de eventos con tuberculosis. Excluyendo las infecciones oportunistas por herpes zóster y tuberculosis, las IR (IC del 95%) para todas las demás infecciones oportunistas para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,08 (0,02; 0,20), 0,14 (0,06; 0,30), 0,11 (0,05; 0,20) y 0,06 (0,01; 0,17) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, la razón de riesgo (HR) (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fueron de 1,30 (0,29; 5,82), 2,40 (0,62; 9,29) y 1,84 (0,51; 6,59), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para herpes zóster (incluye todos los eventos de herpes zóster) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 3,75 (3,22; 4,34), 3,94 (3,38; 4,57), 3,84 (3,45; 4,26) y 1,18 (0,90; 1,52) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para herpes zóster con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fueron de 3,17 (2,36; 4,27), 3,33 (2,48; 4,48) y 3,25 (2,46; 4,29), respectivamente.

Infecciones serias observadas en un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la aprobación

Los datos de un estudio no intervencional de seguridad posterior a la aprobación que evaluó tofacitinib en pacientes con AR de un registro (US Corona) mostró que se observaba una tasa de incidencia numéricamente superior de infecciones serias con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg administrado una vez al día en comparación con el comprimido recubierto de 5 mg administrado dos veces al día. Las tasas de incidencia brutas (IC del 95%) (es decir, no ajustadas por edad ni sexo) de la disponibilidad de cada formulación a los 12 meses de iniciado el tratamiento fueron de 3,45 (1,93; 5,69) y 2,78 (1,74; 4,21), mientras que a los 36 meses fueron de 4,71 (3,08; 6,91) y 2,79 (2,01; 3,77) pacientes con eventos por cada 100 PY en los grupos con el comprimido de liberación prolongada de 11 mg una vez al día y el comprimido recubierto de 5 mg dos veces al día, respectivamente. La razón de riesgos no ajustada fue de 1,30 (IC del 95%: 0,67; 2,50) a los 12 meses y 1,93 (IC del 95%: 1,15; 3,24) a los 36 meses para la dosis de liberación prolongada de 11 mg una vez al día en comparación con la dosis de comprimidos recubiertos de 5 mg dos veces al día. Los datos se basan en una pequeña cantidad de pacientes con eventos observados con intervalos de confianza relativamente altos y un tiempo de seguimiento limitado

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

disponible en el grupo con la dosis de liberación prolongada de 11 mg una vez al día luego de 24 meses.

Tromboembolismo*Tromboembolismo venoso*

Las IR (IC del 95%) para TEV para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,33 (0,19; 0,53), 0,70 (0,49; 0,99), 0,51 (0,38; 0,67) y 0,20 (0,10; 0,37) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para TEV con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,66 (0,76; 3,63), 3,52 (1,74; 7,12) y 2,56 (1,30; 5,05), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para EP para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todas las dosis de Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,17 (0,08; 0,33), 0,50 (0,32; 0,74), 0,33 (0,23; 0,46) y 0,06 (0,01; 0,17) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC 95%) para EP con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 2,93 (0,79; 10,83), 8,26 (2,49; 27,43) y 5,53 (1,70; 18,02), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para TVP para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,21 (0,11; 0,38), 0,31 (0,17; 0,51), 0,26 (0,17; 0,38) y 0,14 (0,06; 0,29) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el TVP (IC del 95%) para la TEV con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,54 (0,60; 3,97), 2,21 (0,90; 5,43) y 1,87 (0,81; 4,30), respectivamente.

En un análisis exploratorio post hoc de biomarcadores dentro de un estudio PASS aleatorizado amplio en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron casos de TVP posteriores con mayor frecuencia en pacientes tratados con tofacitinib con un nivel de dímero D $\geq 2 \times$ LSN a los 12 meses de tratamiento en comparación a aquellos con nivel de dímero D $< 2 \times$ LSN. Esta observación no se identificó en pacientes tratados con TNFi. La interpretación está limitada por el bajo número de eventos de TVP y la disponibilidad restringida de la prueba del dímero D (solo se evaluó al inicio, mes 12 y al final del estudio). En pacientes que no tuvieron un TVP durante el estudio, los niveles medios de dímero D se redujeron significativamente en el mes 12 en relación con el valor inicial en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, se observaron niveles de dímero D $\geq 2 \times$ LSN en el mes 12 en aproximadamente el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

30% de pacientes sin eventos de TVP posteriores, lo que indica una especificidad limitada de la prueba del dímero D en este estudio. Teniendo en cuenta los datos y las limitaciones generales de este análisis exploratorio de biomarcadores post hoc, la utilidad de la monitorización del dímero D es limitada en el contexto de la mitigación del riesgo para eventos de TVP.

Tromboembolismo Arterial

Las IR (IC del 95%) para tromboembolismo arterial (TEA) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,92 (0,68; 1,22), 0,94 (0,68; 1,25), 0,93 (0,75; 1,14) y 0,82 (0,59; 1,12) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, el HR (IC del 95%) para TEA con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 1,12 (0,74; 1,70), 1,14 (0,75; 1,74) y 1,13 (0,78; 1,63), respectivamente.

Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (ECAM), Incluyendo Infarto de Miocardio

ECAM incluye infarto al miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muertes cardiovasculares, excluida la embolia pulmonar fatal. Las IR (IC del 95%) para ECAM para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,91 (0,67; 1,21), 1,05 (0,78; 1,38), 0,98 (0,79; 1,19) y 0,73 (0,52; 1,01) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fueron 1,24 (0,81; 1,91), 1,43 (0,94; 2,18) y 1,33 (0,91; 1,94), respectivamente.

En los grupos de tratamiento de Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los grupos de tratamiento con Xeljanz y TNFi, hubo un total de 19, 19, 38 y 11 pacientes con eventos de infarto de miocardio (IM), respectivamente. De estos totales, el número de pacientes con episodios de IM fatales fue 0, 3, 3 y 3, respectivamente, mientras que el número de pacientes con episodios de IM no mortales fue de 19, 16, 35 y 8, respectivamente. Por lo tanto, las IR que siguen son para IM no fatal. Las IR (IC del 95%) para IM no fatal para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53), 0,35 (0,24; 0,48) y 0,16 (0,07; 0,31) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fue de 2,32 (1,02; 5,30), 2,08 (0,89; 4,86) y 2,20 (1,02; 4,75), respectivamente.

Neoplasias excluyendo CPNM

Las IR (IC del 95%) para las neoplasias malignas excluyendo CPNM para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los grupos de Xeljanz (combina los grupos de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 1,13 (0,87; 1,45), 1,13 (0,86; 1,45), 1,13 (0,94; 1,35) y 0,77 (0,55; 1,04) pacientes con eventos por 100 PYs, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 1,47 (1,00; 2,18), 1,48 (1,00; 2,19) y 1,48 (1,04; 2,09), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para el linfoma para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los grupos de Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24), 0,09 (0,04; 0,17) y 0,02 (0,00; 0,10) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 3,99 (0,45; 35,70), 6,24 (0,75; 51,86) y 5,09 (0,65; 39,78), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para el cáncer de pulmón para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los grupos de Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51), 0,28 (0,19; 0,39) y 0,13 (0,05; 0,26) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fueron 1,84 (0,74; 4,62), 2,50 (1,04; 6,02) y 2,17 (0,95; 4,93), respectivamente.

CPNM

Las IR (IC del 95%) para CPNM para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los grupos de Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,61 (0,41; 0,86), 0,69 (0,47; 0,96), 0,64 (0,50; 0,82) y 0,32 (0,18; 0,52) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 1,90 (1,04; 3,47), 2,16 (1,19; 3,92) y 2,02 (1,17; 3,50), respectivamente.

Las IR (IC del 95%) para el carcinoma de células basales para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los grupos de Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,37 (0,22; 0,58), 0,33 (0,19; 0,54), 0,35 (0,24; 0,49) y 0,26 (0,14; 0,44) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, el HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fue de 1,43 (0,71; 2,90), 1,28 (0,61; 2,66) y 1,36 (0,72; 2,56), respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Las IR (IC del 95%) para el carcinoma cutáneo de células escamosas para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los grupos de Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron de 0,29 (0,16; 0,48), 0,45 (0,29; 0,69), 0,37 (0,26; 0,51) y 0,16 (0,07; 0,31) pacientes con eventos por 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor de TNF, los HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los grupos de Xeljanz fueron 1,82 (0,77; 4,30), 2,86 (1,27; 6,43) y 2,32 (1,08; 4,99), respectivamente.

Perforaciones Gastrointestinales

Las IR (IC del 95%) para perforaciones gastrointestinales para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 0,17 (0,08; 0,33), 0,10 (0,03; 0,24), 0,14 (0,08; 0,23) y 0,08 (0,02; 0,20) pacientes con eventos por cada 100 PY, respectivamente. En comparación con el inhibidor del TNF, los HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fueron 2,20 (0,68; 7,15), 1,29 (0,35; 4,80) y 1,76 (0,58; 5,34), respectivamente.

Fracturas

Las IR (IC del 95%) para las fracturas para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día, todos los Xeljanz (combina los grupos de tratamiento de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) y el inhibidor del TNF fueron 2,79 (2,34; 3,30), 2,87 (2,40; 3,40), 2,83 (2,50; 3,19) y 2,27 (1,87; 2,74) pacientes con eventos por 100 PY respectivamente. En comparación con TNFi, los HR (IC del 95%) para Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y todos los Xeljanz fueron 1,23 (0,96; 1,58) 1,26 (0,97; 1,62) y 1,24 (0,99; 1,55) respectivamente.

Pruebas de laboratorio**Pruebas de enzimas hepáticas**

Los porcentajes de pacientes con al menos una elevación de ALT posbasal >1x LSN, 3x LSN y 5x LSN para el grupo de tratamiento de Xeljanz 5 mg dos veces al día fueron de 52,83, 6,01 y 1,68, respectivamente. Los porcentajes correspondientes al grupo de tratamiento de Xeljanz 10 mg dos veces al día fueron de 54,46, 6,54 y 1,97, respectivamente. Los porcentajes para todos los Xeljanz (que combinan los grupos de tratamiento de Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz 10 mg dos veces al día) fueron de 53,64, 6,27 y 1,82, respectivamente. Los porcentajes para el grupo de tratamiento de los inhibidores del TNF fueron 43,33, 3,77 y 1,12, respectivamente.

Los porcentajes de pacientes con al menos una elevación de AST posbasal >1x LSN, 3x LSN y 5x LSN para el grupo de tratamiento de Xeljanz 5 mg dos veces al día fueron de 45,84, 3,21 y 0,98, respectivamente. Los porcentajes correspondientes al grupo de tratamiento de Xeljanz 10 mg dos veces al día fueron de 51,58, 4,57 y 1,62, respectivamente. Los porcentajes para todos los Xeljanz

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

(que combina los grupos de tratamiento de Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz 10 mg dos veces al día) fueron 48,70, 3,89 y 1,30, respectivamente. Los porcentajes para el grupo de tratamiento de los inhibidores del TNF fueron 37,18, 2,38 y 0,70, respectivamente.

Lípidos

A los 12 meses, en los grupos de tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y con inhibidor del TNF, el porcentaje medio de aumento en el colesterol LDL fue de 13,80, 17,04 y 5,50, respectivamente. A los 24 meses, el aumento porcentual medio fue de 12,71, 18,14 y 3,64, respectivamente.

A los 12 meses, en los grupos de tratamiento con Xeljanz 5 mg dos veces al día, Xeljanz 10 mg dos veces al día y con inhibidor del TNF, el porcentaje medio de aumento en el colesterol HDL fue de 11,71, 13,63 y 2,82, respectivamente. A los 24 meses, el aumento porcentual medio fue de 11,58, 13,54 y 1,42, respectivamente.

Eficacia clínica

El programa de desarrollo clínico del tofacitinib para la AIJcp se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia de tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, para pacientes de 2 años a <18 años. Se incluyó en el estudio a pacientes con AIJcp (poliartritis con factor reumatoide positivo o negativo, oligoartritis extendida o AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales), artritis psoriásica (AP) juvenil y artritis relacionada con entesitis (ARE). Se asignaron al azar 142 pacientes con AIJcp, 15 con AP juvenil y 16 con ARE en la fase doble ciego del estudio. Se permitió que los pacientes recibieran MTX, pero no era necesario. El programa de Fase 3 constó de un ensayo de Fase 3 completado (Estudio AIJcp-I [A3921104]) y un ensayo de extensión a largo plazo (LTE, por sus siglas en inglés) (A3921145) en curso.

Todos los pacientes elegibles en el Estudio AIJcp-I recibieron tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, de manera abierta, durante 18 semanas (fase de preinclusión); los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta ACR30 de AIJ al final de la fase abierta, se aleatorizaron (1:1) a tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas o tofacitinib solución oral o al placebo en la fase doble ciego y controlada con placebo de 26 semanas. Se interrumpió la participación en el estudio a los pacientes que no alcanzaron una respuesta ACR30 de AIJ al final de la fase de preinclusión abierta o que presentaron un único episodio de exacerbación de la enfermedad en cualquier momento. Un total de 225 pacientes se inscribieron en la fase de preinclusión abierta. De éstos, 173 (76,9%) pacientes fueron elegibles para ser aleatorizados en la fase doble ciego, ya sea a tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día (n=88), o al placebo (n=85).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Signos y síntomas

Una proporción significativamente menor de pacientes en el Estudio AIJcp-I tratados con tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día presentó exacerbación en la Semana 44, en comparación con los pacientes tratados con el placebo. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas o tofacitinib solución oral alcanzó respuestas ACR30, 50 y 70 de AIJ, en comparación con los pacientes tratados con el placebo en la Semana 44 (Tabla 6).

La incidencia de exacerbación de la enfermedad y las tasas de respuesta ACR30, 50 y 70 de AIJ para los pacientes con AP juvenil y ARE fueron coherentes con aquellas de los resultados generales de AIJcp.

La incidencia de exacerbación de la enfermedad y el porcentaje de pacientes con respuesta ACR50 de AIJ en la fase doble ciego del Estudio AIJcp-I se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. La incidencia de exacerbación de la enfermedad con el paso del tiempo fue significativamente menor para tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, en comparación con el placebo a partir de la Semana 24 y continuando hasta la Semana 44. Las respuestas ACR50 de AIJ con el paso del tiempo fueron significativamente mayores para tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas o tofacitinib solución oral, en comparación con el placebo a partir de la Semana 24 y hasta la Semana 44.

En el Estudio AIJcp-I, el cambio medio de los mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) respecto del período inicial (Semana 18) en el Puntaje de Actividad de la Enfermedad para la Artritis Juvenil en 27 articulaciones con proteína C reactiva (JADAS-27 con PCR) fue significativamente menor a partir de la Semana 20 y hasta la Semana 44 (Tabla 6) con tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, en comparación con el placebo (Figura 3).

En el Estudio AIJcp-I en la Semana 2 de la fase de preinclusión abierta, la respuesta ACR30 de AIJ fue del 45,11% y el cambio medio (error estándar) respecto del período inicial de preinclusión abierto en el puntaje JADAS-27 con PCR fue de -6,35 (0,40).

Tabla 6. Criterios primarios y secundarios de valoración de la eficacia en la Semana 44* del Estudio AIJcp-I

Criterio primario de valoración (error de Tipo I controlado)	Grupo de tratamiento	Tasa de incidencia	Diferencia (%) con respecto al placebo (IC del 95%)	Valor p

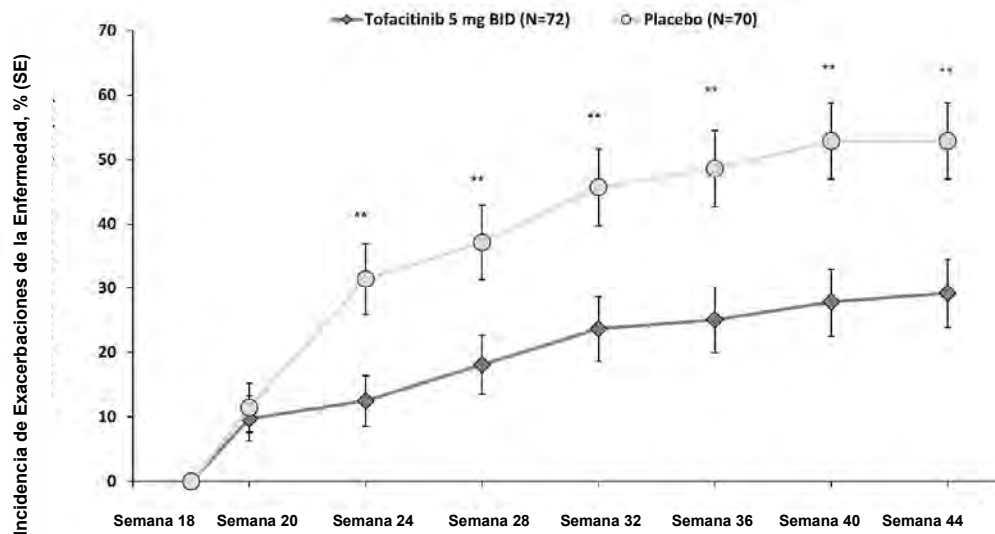
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Incidencia de exacerbación de la enfermedad	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N=72)	29%	-23,7 (-39,4; -8,0)	0,0031
	Placebo (N=70)	53%		
Criterios secundarios de valoración (error de Tipo I controlado)	Grupo de tratamiento	Tasa de respuesta	Diferencia (%) con respecto al placebo (IC del 95%)	Valor p
ACR30 de AIJ	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N=72)	71%	23,7 (8,0; 39,4)	0,0031
	Placebo (N=70)	47%		
ACR50 de AIJ	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N=72)	67%	19,5 (3,6; 35,5)	0,0166
	Placebo (N=70)	47%		
ACR70 de AIJ	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N=72)	54%	17,0 (0,9; 33,2)	0,0387
	Placebo (N=70)	37%		
Criterio secundario de valoración (error de Tipo I controlado)	Grupo de tratamiento	Media de LS (SEM)	Diferencia respecto del placebo (IC del 95%)	Valor p
Cambio respecto del período inicial doble ciego en el Índice de Discapacidad del CHAQ	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N=72; n=49)	-0,09 (0,04)	-0,12 (-0,22; -0,01)	0,0292
	Placebo (N=70; n=33)	0,03 (0,04)		
Criterio de valoración secundario	Grupo de tratamiento	Media de LS (SEM)	Diferencia respecto del placebo (IC del 95%)	Valor p
Cambio respecto del período inicial doble ciego en el Puntaje JADAS-27 con PCR	Tofacitinib 5 mg dos veces al día (N=72; n=49)	0,03 (0,91)	-4,36 (-7,02; -1,71)	0,0027
	Placebo (N=70; n=32)	4,39 (1,00)		
<p>ACR=Colegio Americano de Reumatología; CHAQ=cuestionario de evaluación de salud infantil; IC=intervalo de confianza; PCR=proteína C reactiva; JADAS-27 con PCR=Puntaje de Actividad de la Enfermedad para la Artritis Juvenil en 27 articulaciones con proteína C reactiva; LS=mínimos cuadrados; n=cantidad de pacientes con observaciones en la visita; N=cantidad total de pacientes; AIJp=artritis idiopática juvenil de curso poliarticular; SEM=error estándar de la media</p> <p>* La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.</p> <p>Los criterios de valoración controlados por error de Tipo I se analizan en este orden: Exacerbación de la Enfermedad, ACR50 de AIJ, ACR30 de AIJ, ACR70 de AIJ, Índice de Discapacidad del CHAQ.</p>				

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

En la Figura 1, se muestra la incidencia de exacerbación de la enfermedad por visita en el Estudio AJIcp-I.

Figura 1. Incidencia de exacerbaciones de la enfermedad por visita en la fase doble ciego en el Estudio AJIcp-I



BID=dos veces al día, SE=error estándar, N= cantidad total de pacientes.

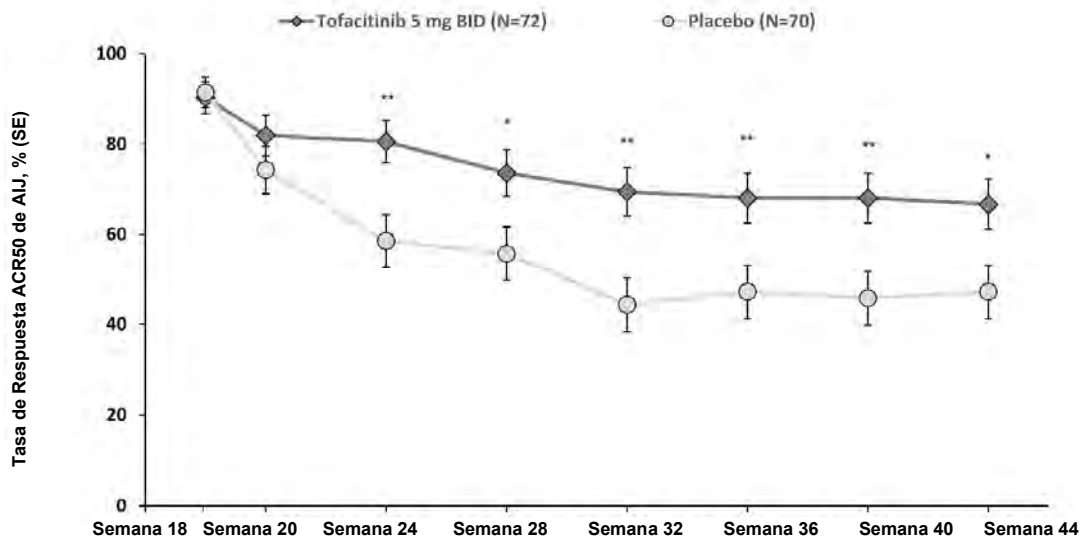
**p<0,01 que compara tofacitinib 5 mg BID con el placebo

La fase de doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

En la Figura 2, se muestra las tasas de respuesta ACR50 por visita para el Estudio AIJcp-I.

Figura 2. Respuesta ACR50 por visita en la fase doble ciego en el Estudio AIJcp-I

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**



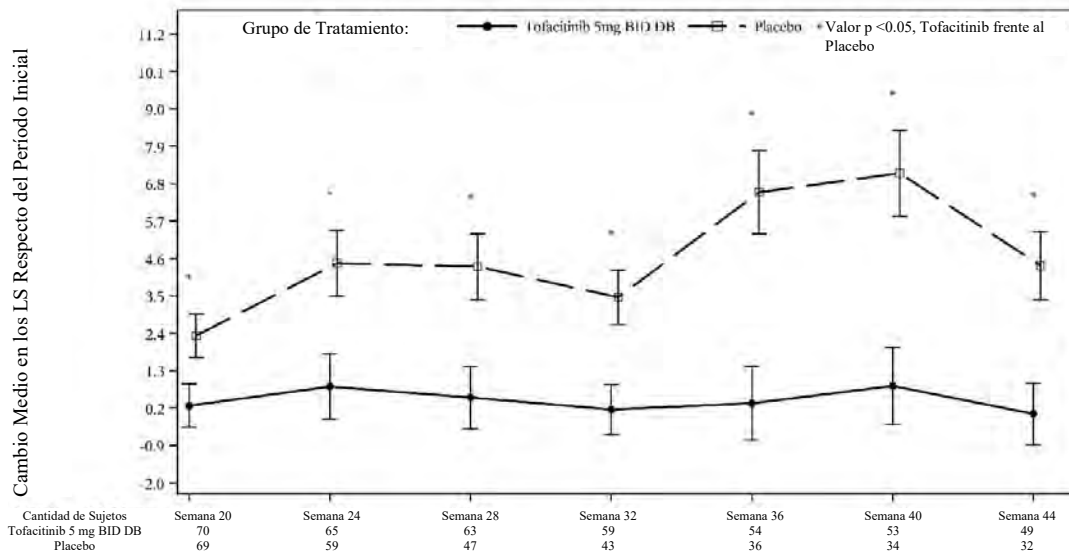
ACR=Colegio Americano de Reumatología; BID= dos veces al día; SE= error estándar; N= cantidad total de pacientes; AIJcp= artritis idiopática juvenil de curso poliarticular

*p <0.05; **p <0.01 que compara tofacitinib 5 mg BID con el placebo

La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización. La respuesta se calcula en relación con el período inicial abierto.

En la Figura 3, se muestra el cambio medio de los LS respecto del periodo inicial doble ciego en el JADAS-27 con PCR para el Estudio AIJcp-I.

Figura 3. Cambio Medio de los LS Respecto del Periodo Inicial Doble Ciego en el Puntaje JADAS-27 con PCR (MMRM) en la Fase Doble Ciego en el Estudio AIJcp-I



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Abreviaturas: BID=dos veces al día; PCR=proteína C reactiva; DB=doble ciego; JADAS-27 con PCR=Puntaje de Actividad de la Artritis Juvenil en 27 articulaciones con proteína C reactiva; LS=mínimos cuadrados; MMRM=modelo mixto de mediciones repetidas; AIJcp=artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Cantidad de sujetos=cantidad de sujetos con observaciones en la visita.

La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización. Las barras de error representan el error estándar de la media.

En la fase doble ciego, cada uno de los componentes de la respuesta ACR de AIJ mostró una mejoría mayor desde el período inicial abierto (Día 1) hasta la Semana 44 en los pacientes tratados con tofacitinib solución oral en dosis de 5 mg dos veces al día o la dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, en comparación con aquellos que recibieron el placebo en el Estudio AIJcp-I (Tabla 7).

Tabla 7. Cambio respecto del período inicial de preinclusión abierto en los componentes de la respuesta ACR de AIJ: Semana 24, Semana 36 y Semana 44* en el Estudio AIJcp-I

Visita del componente ACR de AIJ	Tofacitinib 5 mg dos veces al día		Placebo		Tofacitinib-Placebo
	n	Media de LS (SEM)	n	Media de LS (SEM)	Diferencia (IC del 95%)
Recuento de articulaciones con artritis activa					
Período inicial, media (SE)	72	12,8 (7,25)	70	11,9 (8,12)	--
Δ Semana 24	66	-9,99 (0,80)	60	-8,31 (0,82)	-1,67 (-3,79; 0,45)
Δ Semana 36	55	-10,08 (0,97)	37	-5,79 (1,04)	-4,28 (-7,09; -1,49)
Δ Semana 44	49	-10,56 (0,62)	33	-8,67 (0,64)	-1,88 (-3,51; -0,26)
Articulaciones con recuento de rango limitado del movimiento					
Período inicial, media (SE)	72	8,8 (7,98)	70	6,3 (5,14)	--
Δ Semana 24	66	-5,23 (0,40)	60	-4,45 (0,40)	-0,78 (-1,74; 0,18)
Δ Semana 36	55	-5,27 (0,41)	37	-4,16 (0,43)	-1,11 (-2,15; -0,07)
Δ Semana 44	49	-5,20 (0,42)	33	-4,24 (0,45)	-0,96 (-2,04; 0,12)
Evaluación global por parte del médico ^a					
Período inicial, media (SE)	72	6,2 (1,89)	70	6,3 (1,83)	--
Δ Semana 24	66	-4,11 (0,26)	60	-3,54 (0,27)	-0,57 (-1,21; 0,07)
Δ Semana 36	55	-4,24 (0,28)	37	-3,20 (0,31)	-1,04 (-1,77; -0,31)
Δ Semana 44	49	-4,49 (0,29)	33	-3,47 (0,33)	-1,02 (-1,81; -0,23)
Bienestar general del CHAQ ^b					
Período inicial, media (SE)	72	4,6 (2,54)	70	4,9 (2,63)	--
Δ Semana 24	66	-2,72 (0,27)	59	-1,92 (0,28)	-0,81 (-1,48; -0,14)
Δ Semana 36	55	-2,91 (0,26)	37	-2,51 (0,28)	-0,40 (-1,04; 0,25)
Δ Semana 44	49	-3,20 (0,26)	33	-2,61 (0,27)	-0,59 (-1,22; 0,04)
Índice de discapacidad del CHAQ ^c					
Período inicial, media (SE)	72	0,9 (0,73)	70	1,0 (0,76)	--
Δ Semana 24	66	-0,43 (0,06)	60	-0,38 (0,06)	-0,05 (-0,19; 0,09)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Δ Semana 36	55	-0,47 (0,06)	37	-0,39 (0,07)	-0,09 (-0,24; 0,06)
Δ Semana 44	49	-0,53 (0,06)	33	-0,43 (0,06)	-0,10 (-0,23; 0,04)
ESR (mm/h)					
Período inicial, media (SE)	72	26,1 (23,43)	70	25,3 (25,24)	--
Δ Semana 24	66	-9,85 (1,61)	60	-6,30 (1,66)	-3,55 (-7,38; 0,28)
Δ Semana 36	55	-7,71 (1,99)	37	-6,60 (2,22)	-1,11 (-6,49; 4,28)
Δ Semana 44	49	-8,81 (1,71)	33	-6,95 (1,88)	-1,86 (-6,26; 2,54)

ACR=Colegio Americano de Reumatología; CHAQ=cuestionario de evaluación de salud infantil; IC=intervalo de confianza; ESR=tasa de sedimentación eritrocítica; AIJ=artritis idiopática juvenil; LS=mínimos cuadrados; n=cantidad de pacientes con observaciones en la visita; AIJcp=AIJ de curso poliarticular; SE=error estándar; SEM=error estándar de la media; Δ=cambio

a. Evaluación global por parte del médico: escala de 0 a 10 (en incrementos de 0,5), donde los números más altos indican una mayor actividad general de la enfermedad.

b. Bienestar General del Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil (CHAQ): escala de 0 a 10, donde los números más altos indican un peor bienestar general.

c. Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud Infantil (CHAQ): escala de 0 a 3, donde los números más altos indican una mayor discapacidad.

* La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

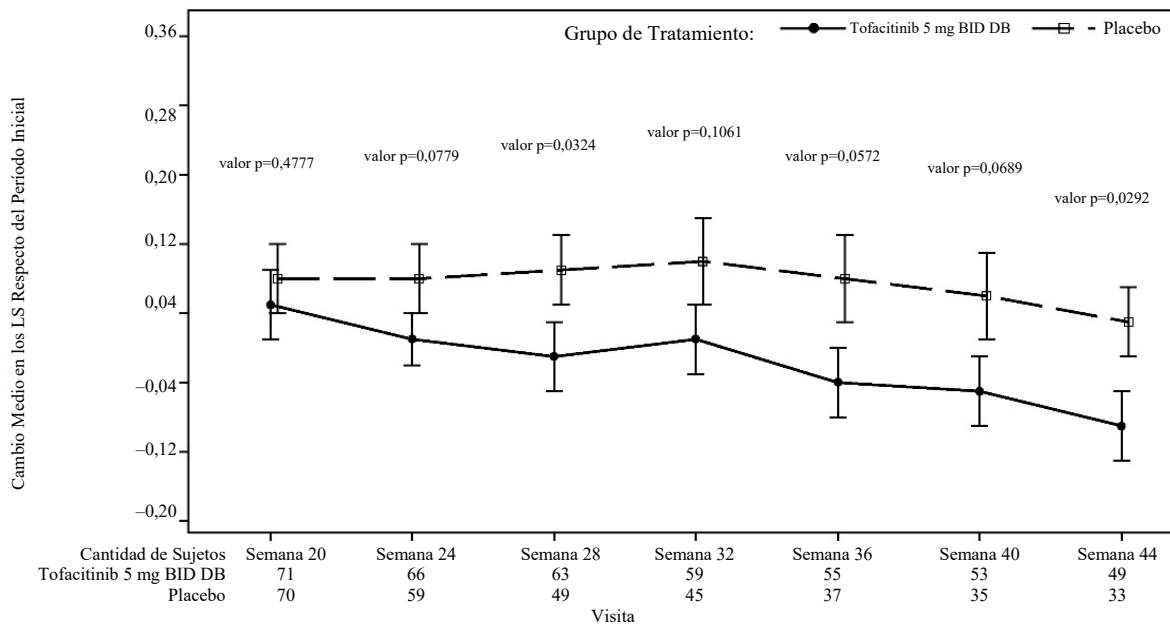
Función física y calidad de vida relacionada con la salud

Los cambios en la función física en el Estudio AIJcp-I se midieron mediante el Índice de Discapacidad del CHAQ. El cambio medio respecto del período inicial doble ciego en el Índice de Discapacidad del CHAQ fue significativamente menor en tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día o tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, en comparación con el placebo, en la Semana 44 (Tabla 6).

En la Figura 4, se muestra el cambio medio de los LS respecto del período inicial doble ciego en el Índice de Discapacidad del CHAQ para el Estudio AIJcp-I.

Figura 4. Cambio medio de los LS (\pm SE) respecto del período inicial doble ciego en el Índice de Discapacidad del CHAQ (MMRM) en la fase doble ciego en el Estudio AIJcp-I

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**



Abreviaturas: CHAQ=Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil; PCR=proteína C reactiva; DB=doble ciego; LS=mínimos cuadrados; MMRM=modelo mixto de mediciones repetidas; AIJcp=artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Cantidad de sujetos=cantidad de sujetos con observaciones en la visita.

La fase doble ciego de 26 semanas va desde la Semana 18 hasta la Semana 44, en y después del día de la aleatorización.

Las barras de error representan el error estándar de la media.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El perfil PK de tofacitinib se caracteriza por absorción rápida (se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 30 minutos a 1 hora), eliminación rápida (semivida de ~ 3 horas) y aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en 24 a 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración 2 veces al día.

Absorción y distribución

Tofacitinib se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 74%. La coadministración de Xeljanz con una comida de alto contenido graso no generó cambios en los valores de ABC, mientras que la $C_{máx}$ se redujo en un 32%. En los estudios clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta las comidas.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. Aproximadamente el 40% de tofacitinib en circulación está unido a proteínas. Tofacitinib se une principalmente a la albúmina y no parece unirse a la α 1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye de forma pareja entre los eritrocitos y el plasma.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL****Metabolismo y eliminación**

Los mecanismos de depuración de tofacitinib son aproximadamente el 70% por metabolismo hepático y el 30% por excreción renal del medicamento original. El metabolismo de tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4, con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio radiomarcado en seres humanos, más del 65% de la radioactividad circulante total se atribuyó al medicamento no modificado y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos que representaban, cada uno, menos del 8% de la radioactividad total. Todos los metabolitos se han observado en especies animales y se predice que tienen $\leq 10\%$ de la potencia de tofacitinib para inhibición 3/JAK1. No se detectó ninguna evidencia de conversión estérica en muestras humanas. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula original. *In vitro*, tofacitinib es un sustrato para la resistencia a múltiples medicamentos (MDR, por sus siglas en inglés) 1, pero no para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), ni para el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés) 1B1/1B3, ni para el transportador de cationes orgánico (OCT, por sus siglas en inglés) 1/2, y no es un inhibidor de MDR1, OAT P1B1/1B3, OCT2, el transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) 1/3 ni la proteína asociada con la resistencia a múltiples medicamentos (MRP, por sus siglas en inglés) en concentraciones clínicamente significativas.

En la Figura 5 se presentan los datos farmacocinéticos y las recomendaciones de administración de dosis para poblaciones especiales, y las interacciones farmacológicas.

Las modificaciones requeridas para poblaciones especiales se describen en la sección 4.2.

Farmacocinética en Pacientes con AIJcp

El análisis de farmacocinética poblacional basado en los resultados de tofacitinib 5 mg tabletas recubiertas dos veces al día y tofacitinib solución oral con dosis equivalente basada en el peso dos veces al día, indicó que la depuración y el volumen de distribución del tofacitinib disminuyeron con la disminución del peso corporal en los pacientes con AIJcp. Los datos disponibles indicaron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en la exposición al tofacitinib (ABC) con base en la edad, la raza, el sexo, el tipo de paciente o la severidad inicial de la enfermedad. Se estimó que la variabilidad entre sujetos (% de coeficiente de variación) en (ABC) era de aproximadamente un 24%.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave tuvieron valores de ABC 37%, 43% y 123% más altos, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos (ver sección 4.2). En pacientes con enfermedad renal terminal, la contribución de la diálisis a la depuración total de tofacitinib fue relativamente pequeña.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

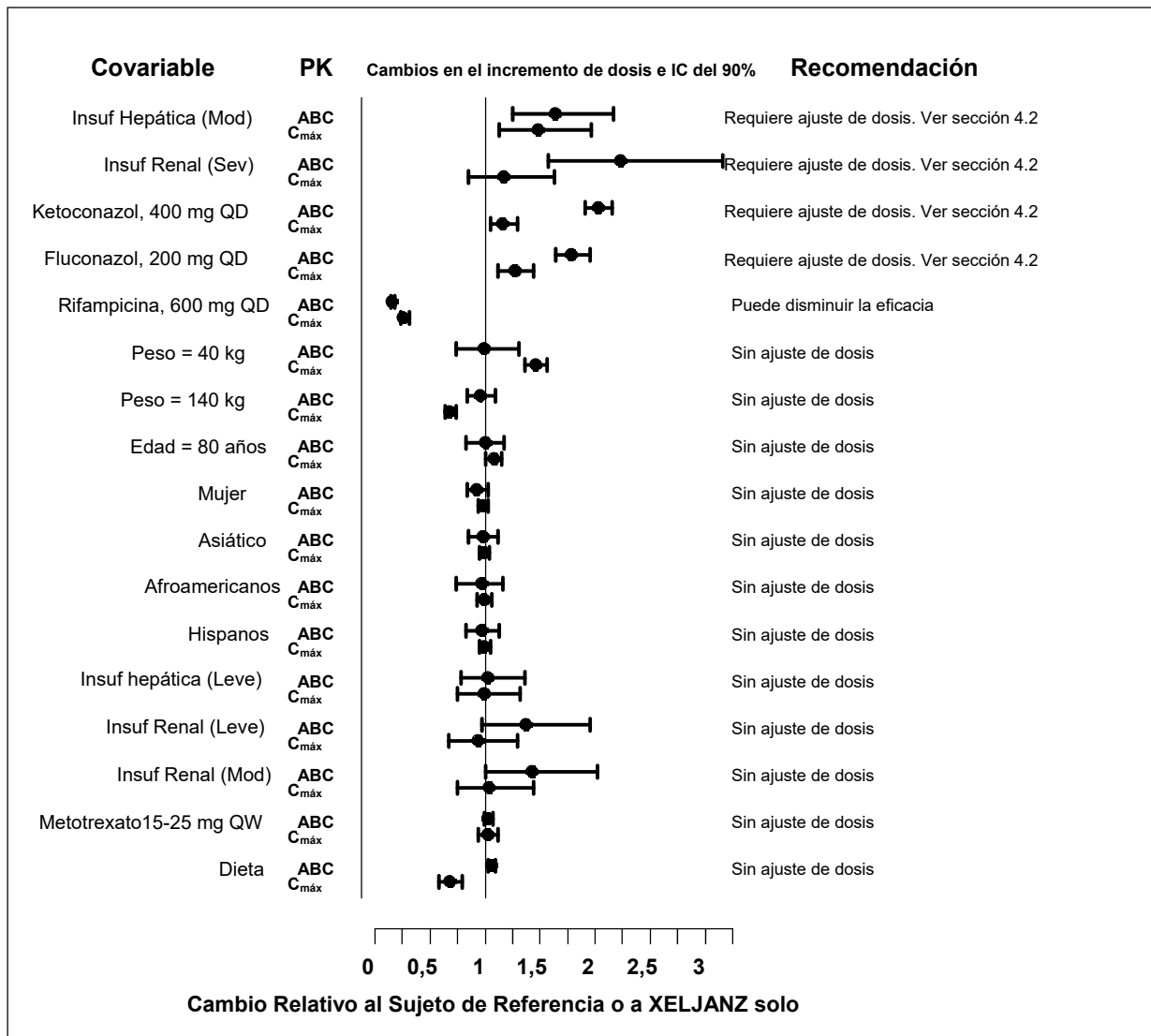
Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada tuvieron valores de ABC 3% y 65% más altos, respectivamente, en comparación con los pacientes sanos. No se estudió a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se ha evaluado la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de Xeljanz Solución Oral en pacientes con AIJcp de 2 años a <18 años.

Figura 5. Recomendación de dosificación de Xeljanz Solución Oral con base en los datos farmacocinéticos



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

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

Nota: Los grupos de referencia para los datos de insuficiencia renal y hepática son sujetos con función renal o hepática normal, respectivamente; el grupo de referencia para los estudios de interacción farmacológica y efectos de los alimentos es la administración de tofacitinib solo; mod = moderada; sev = grave; insuf = insuficiencia.

* Ajuste de dosis para poblaciones especiales de describen en sección 4.2.

5.3. Datos de seguridad no clínica

En estudios no clínicos, se observaron efectos en el sistema inmunitario y hematopoyético, que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición JAK) de tofacitinib. Se observaron efectos secundarios de la inmunosupresión, por ejemplo, infecciones virales y bacterianas y linfoma, con dosis clínicamente relevantes. Otros resultados con dosis muy superiores a las exposiciones en seres humanos incluyeron efectos en el hígado, pulmones y sistema gastrointestinal.

Se observó linfoma en 3 de 8 monos adultos y en 0 de 14 monos jóvenes que recibieron dosis de tofacitinib de 5 mg/kg 2 veces al día. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para los linfomas fue de 1 mg/kg 2 veces al día. El ABC no ligado con 1 mg/kg 2 veces al día fue de 341 ng•h/mL, que es aproximadamente la mitad del ABC no ligado con 10 mg 2 veces al día y similar al ABC no ligado con 5 mg 2 veces al día, en seres humanos.

Tofacitinib no es mutágeno ni genotóxico sobre la base de los resultados de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo* para determinar mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

El potencial carcinógeno de tofacitinib se evaluó en estudios de carcinogénesis en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses y en estudios de carcinogénesis en ratas de 2 años. Tofacitinib no fue carcinógeno en los ratones con una dosis alta de hasta 200 mg/kg/día (ABC del medicamento no ligado de ~ 19 veces el ABC en seres humanos con 10 mg 2 veces al día). Se observaron tumores benignos de células de Leydig en las ratas: los tumores benignos de células de Leydig en las ratas no están asociados con un riesgo de tumores de células de Leydig en los seres humanos. Se observaron hibernomas (tumores malignos del tejido adiposo pardo) en las ratas hembra con dosis ≥ 30 mg/kg/día (ABC del medicamento no ligado de ~ 41 veces el ABC en seres humanos con 10 mg 2 veces al día). Se observaron timomas benignos en las ratas hembra con dosis de solamente 100 mg/kg/día que se redujeron a 75 mg/kg/día (ABC del medicamento no ligado de ~ 94 veces el ABC en seres humanos con 10 mg 2 veces al día).

Se demostró que tofacitinib es teratógeno en ratas y conejos, y que tiene efectos en la fertilidad, el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas hembra. Tofacitinib no tuvo efectos en la fertilidad de los machos ni en la concentración o la movilidad del espermatozoide. Se encontró tofacitinib en la leche de ratas lactantes. En estudios realizados en ratas y monos jóvenes, los efectos relacionados

REF. RF2127371/23

REG. ISP N° F-28077/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

con tofacitinib en el sistema inmunológico fueron similares a los de los animales adultos. No hubo efectos relacionados con tofacitinib en el sistema reproductor ni en el desarrollo de los huesos en los machos ni en las hembras.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1. Lista de excipientes

Ácido láctico racémico (E270), benzoato de sodio (E211), xilitol (E967), sucralosa (E955), sabor a uva (natural, 534732 T), ácido clorhídrico para ajuste de pH, agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

N.A.

6.3 Vida útil

24 meses.

6.4 Precauciones especiales para su almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C. Almacenar en envase original para proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Botella con jeringa oral dosificadora.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 33.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono: 800392348

REF. RF2127371/23

REG. ISP N° F-28077/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

**INSTRUCCIONES PARA EL USO
Xeljanz Solución Oral 1 mg/mL
(Tofacitinib)**

Lea estas Instrucciones de Uso antes de empezar a tomar Xeljanz Solución Oral y cada vez que reciba una recarga. Es posible que haya nueva información. El folleto no sustituye comunicarse con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

Información importante sobre la dosificación de Xeljanz Solución Oral:

Utilice siempre la jeringa dosificadora oral que se proporciona con Xeljanz Solución Oral para medir y administrar la dosis prescrita. Si no está seguro, solicite ayuda al médico o al farmacéutico para que le muestren cómo medir la dosis prescrita.

¿Cómo se debe conservar Xeljanz?

- Almacene Xeljanz Solución Oral a no más de 25 °C.
- Siempre almacene Xeljanz Solución Oral en la botella y envase original para proteger de la luz.

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Utilice Xeljanz Solución Oral dentro de 60 días luego de abrir la botella. Deseche la solución oral de Xeljanz restante una vez transcurridos 60 días.

Para ayudarle a recordar cuándo tiene que desechar la botella de Xeljanz Solución Oral, puede escribir la fecha del primer uso en el envase y a continuación:

Fecha del primer uso ____ / ____ / ____.

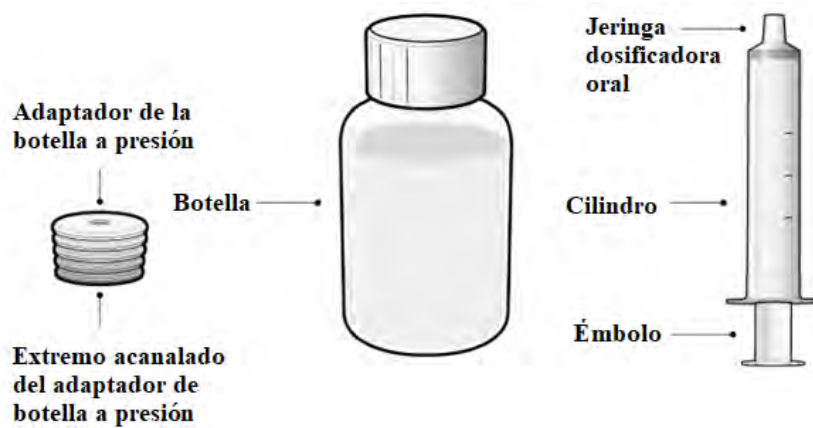
Antes de cada uso:

Lávese las manos con agua y jabón y coloque el contenido de la caja sobre una superficie limpia y plana.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Cada envase de Xeljanz Solución Oral contiene

- 1 adaptador de la botella a presión
- 1 botella de Xeljanz Solución Oral
- 1 jeringa dosificadora oral



Paso 1: Retire la botella del envase



Abra el envase y retire la botella de Xeljanz Solución Oral.

Paso 2: Abra la botella



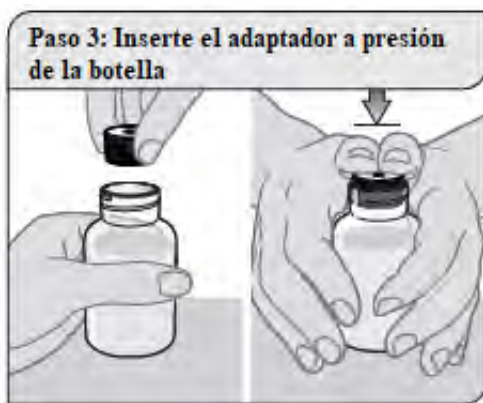
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Abra la botella empujando hacia abajo la tapa a prueba de niños y girándola hacia la izquierda (en sentido contrario a las agujas del reloj) como se muestra. Retire el sello de la parte superior de la botella (**solo la primera vez**).

No tire la tapa a prueba de niños.

Nota: No es necesario agitar la botella antes de usarla.

Paso 3: Inserte el adaptador a presión de la botella (solo la primera vez)



Retire el adaptador a presión de la botella y la jeringa de dosificación oral del envoltorio de plástico. Con la botella sobre una superficie plana, empuje el extremo acanalado del adaptador hasta el fondo del cuello de la botella con los pulgares mientras sujeta la botella con firmeza.

Nota: No retire el adaptador a presión de la botella después de insertarlo.

Paso 4: Retire el aire de la jeringa dosificadora oral



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Empuje el émbolo de la jeringa de dosificación oral hasta la punta del cilindro de la jeringa para eliminar el exceso de aire.

Paso 5: Inserte la jeringa dosificadora oral

Inserte la punta de la jeringa de dosificación oral en el frasco vertical a través de la abertura del adaptador a presión de la botella hasta que quede firmemente en su lugar.

Paso 6: Extraiga la dosis de la botella

Con la jeringa de dosificación oral en su lugar, voltee la botella boca abajo. Jale el émbolo hacia abajo hasta que la parte inferior del émbolo esté al mismo nivel que las marcas en la jeringa de dosificación oral para la dosis recetada de solución oral.

Si observa burbujas de aire en la jeringa de dosificación oral, empuje el émbolo hasta el fondo para que la solución oral fluya de regreso al frasco. Luego retire la dosis prescrita de solución oral.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL****Paso 7: Retire la jeringa dosificadora oral**

Gire la botella en posición vertical y colóquela sobre una superficie plana. Retire la jeringa de dosificación oral del adaptador a presión y de la botella tirando directamente hacia arriba del cilindro de la jeringa de dosificación oral.

Paso 8: Verifique la dosis

Compruebe que se extrajo la dosis correcta en la jeringa de dosificación oral.

Si la dosis no es correcta, inserte firmemente la punta de la jeringa de dosificación oral en el adaptador a presión de la botella. Empuje completamente el émbolo para que la solución oral fluya de regreso a la botella. Repita los pasos 6 y 7.

Paso 9: Administre la dosis de Xeljanz Solución Oral

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL**

Coloque la punta de la jeringa dosificadora oral en el interior de la mejilla.

Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar todo el medicamento en la jeringa dosificadora oral. Asegúrese de que haya tiempo para tragar el medicamento.

Paso 10: Cierre la botella

Cierre bien la botella girando la tapa a prueba de niños hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj), dejando el adaptador a presión de la botella en su lugar.

Vuelva a colocar la botella en la caja.

Cierre la caja para proteger Xeljanz Solución Oral de la luz.

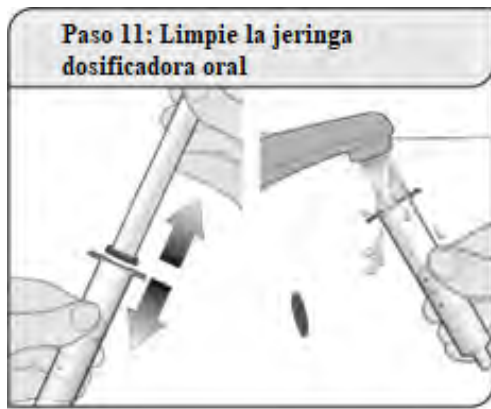
Paso 11: Limpie la jeringa dosificadora oral

REF. RF2127371/23

REG. ISP N° F-28077/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XELJANZ SOLUCIÓN ORAL 1mg/mL



Retire el émbolo del cilindro tirando del émbolo y el cilindro para separarlos.

Enjuague ambos con agua después de cada uso.

Deje secar al aire. Cuando el cilindro y el émbolo estén secos, vuelva a juntar la jeringa de dosificación oral insertando el émbolo en el cilindro.

Guarde la jeringa de dosificación oral con Xeljanz Solución Oral.

No deseche la jeringa de dosificación oral.

Fin de las instrucciones para el uso de Xeljanz Solución Oral