



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Tofacitinib
Fecha de la Ficha Técnica Reemplazada: 29-Abril-2015
Fecha de vigencia: 14-Mayo-2015
Versión de la ficha técnica: 8.0

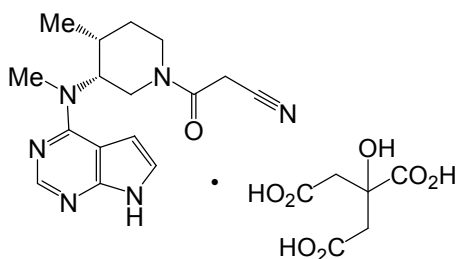
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELJANZ XR 11 mg tabletas recubiertas de liberación modificada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de liberación modificada de 11 mg contiene 17,77 mg de citrato de tofacitinib equivalentes a 11 mg del principio activo de base libre tofacitinib.

El citrato de tofacitinib (CP-690,550-10) tiene un peso molecular de 504,5 Daltones, o 312,4 Daltones para la base libre de tofacitinib (CP--690,550). La fórmula molecular del citrato de tofacitinib es $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$ y a continuación se proporciona su estructura química:



Excipientes con efecto conocido:

Cada tableta de 11 mg contiene 152,229 mg de sorbitol.

3. FORMA FARMACEÚTICA

XELJANZ XR

Tableta recubierta ovalada color rosa de liberación modificada (tableta de 11 mg)

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

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

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis Reumatoide

XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) están indicados para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), de moderada a severamente activa, que han presentado una respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

4.2 Posología y método de administración

No se ha estudiado XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con DMARD biológicos como por ejemplo antagonistas del Factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de IL-1R, antagonistas de IL-6R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la coestimulación selectiva e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y debe evitarse su administración debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

El tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave hasta que se controle dicha infección.

Método de Administración

XELJANZ/XELJANZ XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de XELJANZ XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para la Artritis Reumatoide

XELJANZ/XELJANZ XR pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros DMARD no biológicos.

XELJANZ

La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg administrada dos veces al día. Algunos pacientes se benefician de un aumento a XELJANZ 10 mg administrados dos veces al día, en función de la respuesta clínica.

XELJANZ XR

La dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y $C_{\text{máx}}$) con XELJANZ 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ Tabletas a XELJANZ XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide

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

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

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

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR en pacientes con un recuento de linfocitos menor que 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de Dosis por Linfopenia

Recuento Bajo de Linfocitos (consulte Advertencias y Precauciones [Sección 4.4])	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500	Mantenga la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado por análisis repetidos)	Suspenda el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR.

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

Tabla 2: Ajustes de Dosis por Neutropenia

Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) Bajo (consulte Advertencias y Precauciones [Sección 4.4])	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
ANC > 1000	Mantenga la dosis.
ANC 500-1000	En el caso de una reducción persistente en este rango, reduzca la dosis de XELJANZ o interrumpa la dosificación de XELJANZ/XELJANZ XR hasta que el RAN sea > 1000 .
	Cuando el RAN sea > 1000 , reanude el tratamiento con XELJANZ 5 mg dos veces al día; aumente a 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica.
	RAN sea > 1000 , reanude el tratamiento con XELJANZ XR 11 mg una vez al día.

ANC <500 (Confirmado por análisis repetidos)	Suspenda el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR.
---	---

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

Tabla 3: Ajustes de Dosis por Anemia

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

Poblaciones Especiales

Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La posología de XELJANZ no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de XELJANZ XR no debe superar los 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro renal severo (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Deterioro Hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. No se deber administrar XELJANZ/XELJANZ XR en los pacientes con deterioro hepático severo. La posología de XELJANZ no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de XELJANZ XR no debe superar los 11 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático moderado (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con Artritis Reumatoide que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y Citocromo 2C19 (CYP2C19)

La posología de XELJANZ no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de XELJANZ XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol). La posología del XELJANZ no debe superar los 5 mg dos veces al día y la posología de XELJANZ XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que causan tanto la inhibición moderada del CYP3A4 como la inhibición potente del CYP2C19 (p.ej., fluconazol).

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

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

Pacientes Ancianos (≥ 65 años)

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

Pacientes Pediátricos

Aún no se estableció la seguridad ni la eficacia de XELJANZ/XELJANZ XR en niños, desde neonatos hasta <18 años.

4.3 Contraindicaciones

Ninguna

4.4 Advertencias y precauciones especiales de administración

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

Infecciones Graves

Se informaron infecciones graves y a veces mortales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, incluidos los DMARD biológicos y XELJANZ. Las infecciones graves informadas con mayor frecuencia con XELJANZ incluyeron neumonía, celulitis, herpes zóster, infección urinaria, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas informadas con el tratamiento con XELJANZ se hallaban: tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, criptococo, candidiasis esofágica, herpes zóster multidermatómico, infección por citomegalovirus e infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada y, con frecuencia, los pacientes con artritis reumatoide tomaban inmunomoduladores concomitantes, como el metotrexato o corticosteroides que, además de la artritis reumatoide, pueden predisponer a las infecciones. También se pueden producir otras infecciones graves, que no se informaron en los estudios clínicos (p.ej., histoplasmosis y coccidioidomicosis).

No se debe iniciar el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR en los pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas (consulte la Sección 4.2). Es necesario considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR en los pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o en aquellos que estuvieron expuestos a la tuberculosis o con antecedentes de una

infección grave u oportunista, o que vivieron o viajaron a lugares de tuberculosis o micosis endémicas, o que presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a la infección.

Los pacientes deben monitorearse detenidamente a fin de determinar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR. El tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, una infección oportunista o septicemia. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR debe someterse a una evaluación diagnóstica rápida y completa que sea adecuada para un paciente inmunodeprimido, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado y se debe monitorear al paciente de cerca.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de ancianos y de diabéticos en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos y a pacientes con diabetes (consulte la Sección 4.8).

Tuberculosis

Los pacientes deben evaluarse y analizarse para determinar una infección latente o activa antes de la administración de XELJANZ/XELJANZ XR.

Los pacientes con tuberculosis latente deben tratarse con antimicobacterianos estándar antes de la administración de XELJANZ/XELJANZ XR (consulte la Sección 4.2).

También se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de la administración de XELJANZ/XELJANZ XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente en los que no se puede confirmar un plan de tratamiento adecuado y en los pacientes con un resultado negativo de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo de infección tuberculosa. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento contra la tuberculosis para ayudar en la decisión acerca de si resulta apropiado iniciar el tratamiento antituberculoso en un paciente en particular.

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

La incidencia de tuberculosis en los programas de desarrollo clínico mundial con XELJANZ es del 0,1% al 0,2%

Reactivación Viral

Se informó reactivación viral con el tratamiento con DMARD y se observaron casos de reactivación del virus del herpes (p.ej., herpes zóster) en los estudios clínicos con XELJANZ. Se desconoce el efecto de

XELJANZ/XELJANZ XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para la hepatitis B o C, durante las pruebas de detección, se excluyeron de los ensayos clínicos. La detección de la hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

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

Neoplasias y Trastorno Linfoproliferativo (Excluido el Cáncer Cutáneo No Melanomatoso [NMSC])

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

Se observaron linfomas en pacientes tratados con XELJANZ. Si bien los pacientes con artritis reumatoide, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, y los pacientes con psoriasis pueden tener un riesgo más alto de desarrollo de linfoma que la población general (hasta varias veces), se desconoce el papel, si es que tiene alguno, de la inhibición de la cinasa Jano (JAK) asociada en el desarrollo del linfoma.

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 13 neoplasias (excluido el NMSC) en pacientes que recibían XELJANZ/XELJANZ más un DMARD, en comparación con 0 neoplasias (excluido el NMSC) en los pacientes del grupo con placebo/placebo más DMARD. Más de 3000 pacientes (2098 años-paciente de observación) fueron tratados con XELJANZ durante un máximo de 1 año, mientras que aproximadamente 680 pacientes (203 años-paciente de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición de las neoplasias fue de 0,62 eventos cada 100 años-paciente en los grupos con XELJANZ.

En la población de seguridad a largo plazo, en los estudios de artritis reumatoide, la tasa de neoplasias (excluido el NMSC) fue de 1,12 eventos cada 100 años-paciente, lo que es coherente con la tasa observada en el periodo controlado.

Cáncer Cutáneo No Melanomatoso

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

Perforaciones Gastrointestinales

Se informaron eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos, aunque se desconoce el papel de la inhibición de JAK en estos eventos. Los eventos se informaron principalmente como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos sobre la artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (de fase 2, fase 3 y de ampliación a largo plazo) fue de 0,177 eventos cada 100 pacientes-años en el tratamiento con XELJANZ. Todos los pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron perforaciones gastrointestinales tomaban medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides de manera concomitante. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes, en comparación con XELJANZ, en el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos sobre la psoriasis fue de 0,08 eventos/100 pacientes-años

XELJANZ/XELJANZ XR se deben utilizar con precaución en pacientes que pueden tener mayor riesgo de presentar perforación gastrointestinal (p.ej., pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan síntomas abdominales de aparición reciente deben evaluarse rápidamente para la identificación anticipada de perforación gastrointestinal.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos

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

Neutrófilos

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

Hemoglobina

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

Lípidos

El tratamiento con XELJANZ se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente en el plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros lipídicos se debe realizar aproximadamente 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ X. Se debe controlar a los pacientes de acuerdo con los lineamientos clínicos (p.ej., Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol [National Cholesterol Educational Program]) para el manejo de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol LDL y total asociados con XELJANZ pueden disminuir respecto de los niveles previos al tratamiento con la terapia con estatinas.

Vacunas

No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas de microbios vivos atenuados ni sobre la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas de microbios vivos atenuados en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda no administrar de manera concurrente vacunas de microbios vivos atenuados con XELJANZ/XELJANZ XR. Se recomienda que todos los pacientes se pongan al día con el programa de vacunación según las pautas de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR.

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

Otro estudio de vacunas evaluó la respuesta humoral a la vacunación concurrente con vacunas polisacárida antineumocócica y antigripal en pacientes que recibieron tofacitinib 10 mg dos veces al día durante una mediana de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato)

presentaron respuestas satisfactorias a las vacunas polisacáridas antineumocócicas y contra la gripe. De forma coherente con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tofacitinib y MTX presentaron una tasa de respuesta inferior a la vacuna polisacárida antineumocócica, en comparación con la monoterapia con tofacitinib (66% frente a 89%).

Pacientes con Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal leve o moderado, no se requieren ajustes de la dosis. La dosis de XELJANZ no debe superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de XELJANZ XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes con deterioro renal severo (consulte la Sección 4.2). En los ensayos clínicos, no se evaluó XELJANZ/XELJANZ XR en pacientes con valores iniciales de depuración de creatinina (estimados según la ecuación de Cockcroft-Gault) <40 mL/min (consulte las Secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con Deterioro Hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis. La dosis de XELJANZ no debe superar los 5 mg dos veces al día y la dosis de XELJANZ XR no debe superar los 11 mg una vez al día en los pacientes con deterioro hepático moderado (consulte la Sección 4.2). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR en pacientes con deterioro hepático severo (consulte la Sección 4.8). En los ensayos clínicos, no se evaluó XELJANZ/XELJANZ XR en pacientes con deterioro hepático severo ni en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otros Tratamientos

Artritis Reumatoide

No se estudiaron XELJANZ/XELJANZ XR y debe evitarse su administración en pacientes con RA en combinación con DMARD biológicos tales como los antagonistas del TNF, los antagonistas del IL-1R, los antagonistas de IL-6R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos de la coestimulación e inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y ciclosporina, debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y de mayor riesgo de infección.

General

Específico de XELJANZ XR

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Interacciones que Afectan la Administración de XELJANZ/XELJANZ XR

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

La exposición al tofacitinib disminuye al coadministrarse con inductores potentes del CYP (p.ej., rifampicina). Es poco probable que los inhibidores del CYP2C19 solos o la glucoproteína P alteren de manera importante la PK del tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15-25 mg de MTX una vez a la semana) no tuvo ningún efecto en la PK del tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A4, con una sola dosis de tofacitinib aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor fuerte del CYP2C19, aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve del CYP3A4, aumentó el ABC del tofacitinib en un 21% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ del tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado del CYP3A4, aumentó el ABC del tofacitinib en un 73% y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ del tofacitinib en un 17%. No se estudió la administración combinada de varias dosis de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte del CYP3A4, disminuyó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (consulte la Sección 4.2).

Posibilidad de que XELJANZ/XELJANZ XR Influencien en la PK de Otros Medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce de manera importante la actividad de los CYP más importantes metabolizadores de medicamentos en el ser humano (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) con concentraciones mayores que 160 y 268 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado estacionario respectivo de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide y 109 y 178 veces la $C_{m\acute{a}x}$ libre y total en estado estacionario respectivo de una dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con psoriasis, respectivamente. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacciones medicamentosas en humanos que demuestra que no se producen cambios en la PK del midazolam, un sustrato altamente sensible del CYP3A4, al coadministrarse con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe de manera importante la actividad de las uridinas 5'-difosfato glucuronosiltransferasas (UGT) metabolizadoras de medicamentos en humanos más importantes (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7) con concentraciones mayores que 535 y 893 veces la

$C_{\text{máx}}$ libre y total en estado de equilibrio de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide y 363 y 595 veces la $C_{\text{máx}}$ libre y total en estado de equilibrio de una dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con psoriasis.

Los datos *in vitro* indican que la posibilidad de que tofacitinib inhiba a transportadores como la glicoproteína P, el polipéptido transportador de aniones orgánicos, o transportadores de cationes o aniones orgánicos con concentraciones terapéuticas también es baja.

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

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

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

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

Población pediátrica

Los estudios se realizaron exclusivamente en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de XELJANZ/XELJANZ XR en mujeres embarazadas. El tofacitinib demostró ser teratógeno en ratas y conejos, y tiene efectos en ratas en cuanto a la fertilidad de la hembra, el parto y el desarrollo perinatal y postnatal (consulte la Sección 5.3). No se debe administrar XELJANZ/XELJANZ XR durante el embarazo, a menos que sea evidentemente necesario.

Tofacitinib se secretó en la leche de ratas lactantes (consulte la Sección 5.3). Se desconoce si el tofacitinib se secreta en la leche humana. Las mujeres no deben amamantar durante su tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

4.8 Reacciones adversas

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen 5 estudios doble ciego, controlados y multicéntricos. En estos estudios, los pacientes se aleatorizaron y trataron con dosis de XELJANZ 5 mg dos veces al día (243 pacientes) o 10 mg dos veces al día (245 pacientes) como monoterapia y XELJANZ 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o 10 mg dos veces al día (969 pacientes) en combinación con DMARD (incluido el metotrexato).

De los 3030 pacientes que recibieron XELJANZ en estos 5 estudios clínicos, incluidos los que se cambiaron de placebo a XELJANZ, 1871 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses y 580 durante 1 año como mínimo.

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

De los 3227 pacientes que recibieron XELJANZ en los estudios a largo plazo, 1689 recibieron tratamiento sin enmascaramiento durante al menos 6 meses, 970 durante al menos un año, 659 recibieron tratamiento por 2 años como mínimo y 62 por al menos 3 años.

Todos los pacientes de estos estudios tenían artritis reumatoide de moderada a severamente activa. La población del estudio tenía una edad media de 54 años y un 84% eran mujeres.

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas graves más comunes en la artritis reumatoide fueron las infecciones graves (consulte la Sección 4.4).

Artritis Reumatoide

En el caso de la artritis reumatoide, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ como monoterapia o en combinación con DMARD) fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores, el dolor de cabeza, la nasofaringitis y la diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a cualquier tipo de reacción adversa durante los primeros 3 meses de los estudios doble ciego controlados con placebo fue 4,2% de los pacientes que tomaron XELJANZ y 3,2% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones más comunes que causaron la interrupción del tratamiento fueron el herpes zóster y la neumonía.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas en la siguiente tabla se presentan por clasificación por órganos y sistemas (SOC) y categorías de frecuencias, definidas con la siguiente convención: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ® según SOC y las categorías de frecuencia CIOMS con proporciones de incidencia (Artritis Reumatoidea)

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis (10.4%)	Neumonía (1.3%), Influenza (3.3%), Herpes zóster (4.2%), Infección del tracto urinario (5.1%), Sinusitis (3.0%), Bronquitis (4.7%), Faringitis (2.0%)	Septicemia (0.1%), Tuberculosis (0.1%) Neumonía neumocócica (0.1%) Neumonía bacteriana (0.1%), Diverticulitis (0.3%) Pielonefritis (0.3%), Celulitis (0.4%), Artritis bacteriana (0.1%) Herpes simple (0.8%) Gastroenteritis viral (0,6 %) Infección viral (0.7%)	Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (0.03%), Meningitis criptocócica (0.03%), Urosepticemia (0.09%), Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.03%), Bacteriemia (0.03%), Bacteriemia estafilocócica (0.03%), Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.03%), Encefalitis (0.03%) Infección micobacteriana atípica (0.03%), Infección compleja por <i>Mycobacterium avium</i> (0.03%), Infección por citomegalovirus (0.03%).
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Cánceres de piel no melanocítoste (0.6%) ^a	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Leucopenia (1.2%), Anemia (2.3%)	Linfopenia (0.3%), Neutropenia (0.4%)	

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Trastornos metabólicos y nutricionales		Dislipidemia (1.1%) Hiperlipidemia (2.2%).	Deshidratación (0.3%)	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (1.6%)		
Trastornos del Sistema Nervioso		Dolor de Cabeza (4.8%)	Parestesia (0.6%)	
Trastornos Vasculares		Hipertensión (5.9%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Disnea (1.0%), Tos (2.5%)	Congestión de los senos (0.6%)	
Trastornos Gastrointestinales		Dolor abdominal (1.3%), Vómito (1.9%), Diarrea (3.7%), Náuseas (2.7%), Gastritis (2.0%), Dispepsia (2.4%)		
Trastornos Hepatobiliares			Esteatosis hepática (0.6%)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción (2.1%)	Eritema (0.6%) Prurito (0.7%),	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor musculoesquelético (1.2%), Artralgia (3.2%)	Inflamación de las articulaciones (0.6%). Tendinitis (0.6%),	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Pirexia (1.6%), Edema periférico (2.5%), Fatiga (1.4%).		
Investigaciones		Aumento de enzimas hepáticas (1.1%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.5%), Aumento de peso (1.5%), Aumento de creatina fosfoquinasa sanguínea (2.2%).	Aumento de transaminasas (0.5%), Alteración de las pruebas de la función hepática (0.7%), Aumento de gamma-glutamyltransferasa (0.9%), Aumento de creatinina sanguínea (0.7%)	

Clase de Sistema de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
			Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			Esguince de ligamento (0.9%) ^b Esguince muscular (0.4%)	
<p>^a CPNM identificado como ADR en 2013; CPNM no es un PT: la frecuencia se determina mediante la combinación de las frecuencias de los PT de cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de la piel</p> <p>^b El PT anterior de "Esguince de articulación" se sustituye por "esguince de ligamento" en MedDRA 17.0</p> <p>^c La frecuencia ha sido actualizada a Poco Frecuente (La determinación de la frecuencia original de la reacción adversa como "frecuente" estaba incorrecta)</p>				

Infecciones en general

En el estudio clínico controlado de 6 meses, las tasas de infecciones en el grupo de monoterapia con XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día fueron del 16,5% y 19,2%, respectivamente, en comparación con el 18,9% en el grupo de placebo. En estudios de 6 o 12 meses de duración sin DMARD de base, las tasas de infecciones en el grupo con XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARD fueron del 20,9% y 21,7%, respectivamente, en comparación con el 18,2% en el grupo placebo más DMARD.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia fueron infecciones de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (4,1% y 3,4%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ en la población de seguridad con toda la exposición a largo plazo fue de 41,5 eventos cada 100 años-paciente (31,5 y 66,9 para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). En el caso de pacientes en monoterapia, las tasas fueron de 35,5 y 55,8 eventos cada 100 años-paciente para los grupos de 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En el caso de pacientes con DMARD de base, la tasa fue de 28,8 y 78,4 eventos cada 100 años-paciente para el grupo de 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Infecciones Graves

En el estudio clínico controlado de 6 meses, la tasa de infecciones graves en el grupo de monoterapia con XELJANZ 5 mg dos veces al día fue de 0,85 eventos cada 100 años-paciente. En el grupo de monoterapia con XELJANZ 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 3,5 eventos cada 100 años-paciente y, en el grupo de placebo, la tasa fue de 0 eventos cada 100 años-paciente.

En estudios durante 6 o 12 meses, las tasas de infecciones graves en los grupo con XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARD fueron de 3,6 y 2,9 eventos cada 100 años-paciente, respectivamente, en comparación con 1,7 eventos cada 100 años-paciente en el grupo con placebo más DMARD.

En la población de seguridad con toda la exposición a largo plazo, las tasas generales de infecciones graves fueron de 2,3 y 4,9 eventos cada 100 años-paciente para XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Las infecciones graves informadas con mayor frecuencia con XELJANZ incluyeron neumonía, herpes zóster, infección urinaria y diverticulitis. Se informaron casos de infecciones oportunistas (consulte la Sección 4.4).

De los 3315 pacientes que se inscribieron en los estudios I a V, un total de 505 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección grave entre los sujetos tratados con XELJANZ de 65 años o más fue mayor que la frecuencia entre los pacientes menores de 65. Como hay una incidencia mayor de infecciones en la población de ancianos en general, debe tenerse precaución cuando se trata a estos pacientes.

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

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

Pruebas de Laboratorio

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados sobre artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en el 0,21% de los pacientes con dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día. En los ensayos clínicos controlados sobre psoriasis, se produjeron disminuciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en 3 pacientes (0,1%) con XELJANZ y ninguna con placebo, durante las primeras 0 a 12-16 semanas de exposición.

En la población de seguridad a largo plazo con artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en el 0,31% de los pacientes con dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día. En la población de seguridad a largo plazo con psoriasis, se produjeron disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en el 0,4% de los pacientes de los grupos con dosis combinadas.

Los recuentos confirmados de linfocitos <500 células/ mm^3 se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y graves (consulte la Sección 4.4).

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados sobre artritis reumatoide, se produjeron disminuciones confirmadas en el ANC por debajo de 1000 células/ mm^3 en el 0,08% de los pacientes con dosis combinadas de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día. En los ensayos clínicos controlados sobre psoriasis, ningún paciente confirmó niveles de neutrófilos por debajo de 1000 células/ mm^3 en ninguno de los grupos de tratamiento con XELJANZ ni en el grupo con placebo durante las primeras 0 a 12-16 semanas de exposición. No se observaron disminuciones confirmadas de ANC por debajo de 500 células/ mm^3 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 de ANC se mantuvieron coherentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (consulte la Sección 4.4).

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Se observaron con poca frecuencia aumentos confirmados en las enzimas hepáticas >3 veces el límite superior normal ($3 \times \text{LSN}$). En pacientes que presentan aumento de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como la reducción en la dosis del DMARD concomitante, la interrupción del tratamiento con XELJANZ o la reducción de la dosis de XELJANZ, dieron lugar a la disminución o la normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de fase 3 (0 a 3 meses), se observaron aumentos de ALT >3 veces el LSN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de AST >3 veces el LSN en 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARD de base (0 a 3 meses), se observaron aumentos de ALT >3 veces el LSN en 0,9%, 1,24% y 1,25% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron aumentos de AST >3 veces el LSN en 0,72%, 0,5% y 0,42% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos

Los aumentos de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) se evaluaron por primera vez un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ en los ensayos clínicos controlados doble ciego de artritis reumatoide. Los aumentos se observaron en este punto temporal y se mantuvieron estables a partir de entonces.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros lipídicos desde el periodo inicial hasta el final del estudio (6 a 12 meses) en los estudios clínicos controlados sobre artritis reumatoide se resumen a continuación:

- El promedio del colesterol LDL aumentó un 14% en el grupo con XELJANZ 5 mg dos veces al día y un 20% en el grupo con XELJANZ 10 mg dos veces al día.
- El promedio del colesterol HDL aumentó un 16% en el grupo con XELJANZ 5 mg dos veces al día y un 18% en el grupo con XELJANZ 10 mg dos veces al día.

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

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

4.9 Sobredosis

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

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

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

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

Efecto Farmacodinámico

En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con XELJANZ se asoció con reducciones dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas estimadas producidas a aproximadamente 8-10 semanas después de iniciar el tratamiento. Estos cambios en general se resolvieron en el plazo 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 y subgrupos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) circulantes fueron pequeños e incoherentes. No se conoce la importancia clínica de estos cambios.

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

Después del tratamiento con XELJANZ en pacientes con artritis reumatoide, se observaron rápidas disminuciones séricas de la proteína C reactiva (PCR) y se mantuvieron durante toda la dosificación. Los cambios observados en la PCR durante el tratamiento con XELJANZ no se revierten completamente en el plazo de 2 semanas después de la interrupción, lo que indica una duración más larga de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media.

Eficacia Clínica

XELJANZ XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y $C_{\text{máx}}$) con XELJANZ 5 mg dos veces al día. La dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg una vez al día. Toda la información incluida en esta sección es aplicable a XELJANZ XR.

La eficacia y seguridad de XELJANZ se evaluó en seis estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos en pacientes de >18 años con artritis reumatoide diagnosticada según el criterio del American College of Rheumatology (Colegio de Reumatología de los Estados Unidos, ACR). Los pacientes tuvieron al menos 6 articulaciones sensibles al tacto y 6 articulaciones hinchadas en la aleatorización (4 articulaciones hinchadas y sensibles al tacto para el estudio II). El XELJANZ, 5 mg o 10 mg dos veces al día, se administró como monoterapia (estudio I) y en combinación con DMARD (estudio II) en pacientes con respuesta inadecuada a esos medicamentos, y en combinación con MTX en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX (estudios III y IV) o con eficacia inapropiada o falta de tolerancia a al menos uno de los agentes biológicos inhibidores del TNF aprobados (estudio V).

El estudio I fue un estudio de monoterapia de 6 meses donde 610 pacientes con artritis reumatoide activa, de moderada a severa, que presentaron una respuesta inadecuada a un DMARD (biológico o no biológico) recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día o placebo. En la visita del mes 3, todos los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo se cambiaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado con XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración primarios en el mes 3 fueron la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta ACR20, los cambios en el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés), y las tasas de puntaje de actividad de la enfermedad DAS28-4 (ESR) <2,6.

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

El estudio III fue un estudio de 12 meses con 717 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaron una respuesta inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg vía subcutánea semana por medio o placebo agregados al MTX de base. Los pacientes

con placebo se cambiaron de tratamiento como en el estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en el mes 6, el HAQ-DI en el mes 3 y el DAS28-4 (ESR) <2,6 en el mes 6.

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

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

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

Respuesta Clínica

Los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ que tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los estudios I, IV y V se muestran en la Tabla 5. En todos los estudios, los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg o con 10 mg dos veces al día tuvieron tasas de respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 de importancia estadística en los meses 3 y 6, frente a los pacientes tratados con placebo.

En los estudios I, II y V, se observó una mejoría en la tasa de respuesta ACR20 frente al placebo en el plazo de 2 semanas. En los estudios II, III y IV, las tasas de respuestas ACR se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ. La respuesta ACR se mantuvo por 3 años en los estudios de extensión abiertos en curso.

Durante las partes controladas de 3 meses (estudios I y V) y 6 meses (estudios II, III y IV) de los estudios, los

pacientes tratados con XELJANZ con una dosis de 10 mg dos veces al día generalmente presentaron tasas de respuesta más altas en comparación con los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día. En el estudio III, los criterios de valoración primarios fueron la proporción que tuvo una respuesta ACR20 en el mes 6, los cambios en el HAQ-DI en el mes 3 y el DAS28-4 (ESR) $<2,6$ en el mes 6. Los datos de estos resultados primarios fueron de 51,5%, 52,6%, 47,2% y 28,3%; -0,55; -0,61; -0,49 y -0,24; y 6,2%, 12,5%, 6,7% y 1,1% para los grupos con XELJANZ 5 mg dos veces al día, XELJANZ 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg por vía subcutánea semana por medio y placebo, respectivamente. Respecto de un criterio de valoración secundario preespecificado, las tasas de respuesta ACR70 en el mes 6 de los grupos con XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día fueron considerablemente mayores a las de adalimumab (19,9%, 21,9% y 9,1%, respectivamente).

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente del estado del factor reumatoideo, la edad, el sexo, la raza o el estado de la enfermedad. El tiempo hasta la aparición fue rápido (ya en la semana 2 en los estudios I, II y V) y la magnitud de la respuesta continuó mejorando en el transcurso del tratamiento. Como con la respuesta ACR total en los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día, cada uno de los componentes de la respuesta ACR mejoró de manera coherente desde el periodo inicial, e incluyen: recuentos de articulaciones sensibles al tacto e hinchadas; evaluación global del paciente y del médico; puntajes del índice de discapacidad; evaluación del dolor y PCR en comparación con los pacientes que recibieron placebo más MTX u otro DMARD en todos los estudios.

Los pacientes de los estudios de fase 3 tuvieron una media del puntaje de actividad de la enfermedad (DAS28-4 [ESR]) de 6,1 a 6,7 en el periodo inicial. Se observaron reducciones importantes en el DAS28-4 (ESR) desde el periodo inicial (mejoría media) de 1,8 a 2,0 y de 1,9 a 2,2 en los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg y 10 mg, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,7 a 1,1) a los 3 meses. La proporción de pacientes que tuvieron una remisión clínica en el DAS28 (DAS28-4 [ESR] $<2,6$) en los estudios II, III y IV fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg (6% a 9% y 13% a 16%, respectivamente) en comparación con 1% a 3% de los pacientes con placebo a los 6 meses. En el estudio III, se observaron porcentajes similares de pacientes que alcanzaron DAS28-4 (ESR) $<2,6$ con adalimumab y XELJANZ 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en el mes 6.

En un análisis combinado de los estudios de fase 3, la dosis de 10 mg dos veces al día proporcionada aumentó el beneficio respecto de la dosis de 5 mg dos veces al día en relación con varias mediciones de signos y síntomas: mejoría desde el periodo inicial (tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70) y alcance del estado de actividad de la enfermedad objetivo (o DAS28-4 [ESR] $<2,6$ o $\leq 3,2$). Se observaron mayores beneficios con 10 mg frente a 5 mg en las mediciones más estrictas (es decir, tasas de respuesta ACR70 y DAS28-4 [ESR] $<2,6$).

Tabla 5: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR

	Porcentaje de Pacientes								
	Monoterapia en Pacientes con Respuesta Inadecuada a DMARD No Biológicos o Biológicos			Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX			Pacientes con Respuesta Inadecuada a Inhibidores del TNF		
	Estudio I			Estudio IV			Estudio V		
Tasa de respuesta	Placebo N= 120	XELJANZ 5 mg dos veces al día N= 241	XELJANZ 10 mg dos veces al día N= 242	Placebo + MTX N= 154	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX N= 309	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX N= 309	Placebo N= 131	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX N= 132	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX N= 133
ACR20									
Mes 3	27%	60%	66%	27%	56%	66%	24%	42%	48%
Mes 6	ND	69%	71%	25%	51%	62%	ND	52%	55%
Mes 12	ND	ND	ND	ND	49%	57%	ND	ND	ND
ACR50									
Mes 3	13%	31%	37%	8%	29%	36%	8%	27%	28%
Mes 6	ND	42%	47%	8%	32%	44%	ND	37%	30%
Mes 12	ND	ND	ND	ND	33%	41%	ND	ND	ND
ACR70									
Mes 3	6%	15%	20%	3%	11%	17%	2%	14%	11%
Mes 6	ND	22%	29%	1%	15%	22%	ND	16%	16%
Mes 12	ND	ND	ND	ND	19%	28%	ND	ND	ND

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

Tabla 6: Componentes de la Respuesta ACR en el Mes 3

	Estudio IV						Estudio V					
	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX N= 316		XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX N= 309		Placebo + MTX N= 156		XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX N= 133		XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX N= 134		Placebo + MTX N= 132	
	Periodo inicial	Mes 3	Periodo inicial	Mes 3	Periodo inicial	Mes 3	Periodo inicial	Mes 3	Periodo inicial	Mes 3	Periodo inicial	Mes 3
Componente (media)												
Cantidad de articulaciones sensibles al tacto (0-68)	24	13	23	10	23	18	28	16	28	13	28	21
Cantidad de articulaciones hinchadas (0-66)	14	6	14	6	14	10	16	8	17	7	17	12
Dolor ^a	58	35	58	29	55	47	66	39	60	38	61	53
Evaluación global del paciente ^a	58	35	57	29	54	47	65	41,2	59	37,2	62	53

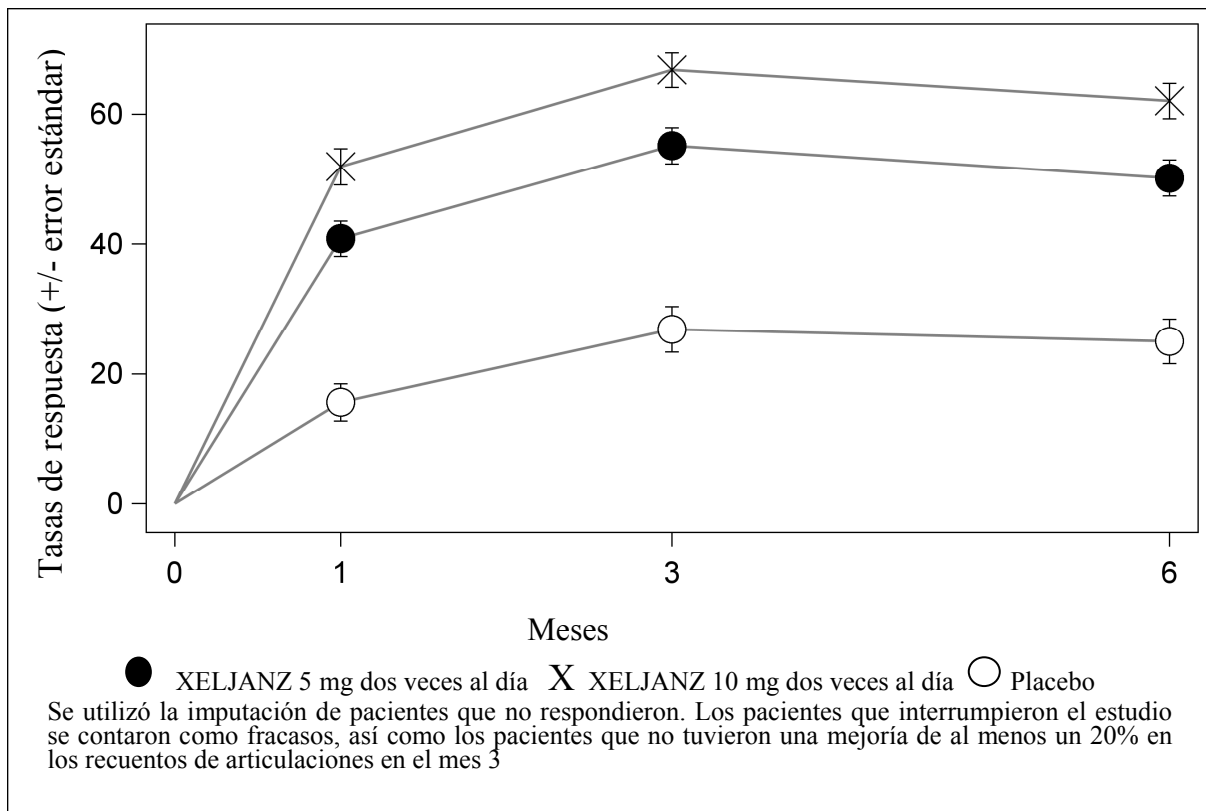
Índice de discapacidad (HAQ-DI) ^b	1,41	1,00	1,39	0,84	1,31	1,19	1,60	1,20	1,50	1,10	1,63	1,44
Evaluación global del médico ^a	59	30	58	25	56	43	65	35	59	31	64	44
PCR (mg/L)	15,5	6,9	17,0	4,4	13,7	14,6	19,3	6,2	15,7	4,8	16,7	18,2

^a Escala analógica visual: 0= valor más alto, 100= valor más bajo

^b Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud: 0= valor más alto, 3= valor más bajo; 20 preguntas; categorías: vestimenta y aseo, capacidad de levantarse, alimentarse, caminar, higienizarse, alcanzar, sujetar, y actividades

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

Figura 1: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita en el Estudio IV



Respuesta Radiográfica

Se realizaron dos estudios para evaluar el efecto de XELJANZ sobre el daño de las estructuras articulares. En los estudios IV y VI, se evaluó de manera radiográfica la inhibición de la progresión del daño de las estructuras articulares y esta se expresó como el cambio medio respecto del periodo inicial en el mTSS y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje del estrechamiento del espacio articular (JSN, por sus siglas en inglés), en los

meses 6 y 12. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio de mTSS menor o igual que 0,5).

En el estudio IV, XELJANZ 10 mg dos veces al día más MTX de base causaron una inhibición considerablemente mayor de la progresión del daño estructural en comparación con el placebo más MTX en los meses 6 y 12. Al administrarse una dosis de 5 mg dos veces al día, XELJANZ junto con MTX presentaron efectos similares en la progresión media del daño estructural (sin importancia estadística). El análisis de la erosión y el puntaje de JSN fueron coherentes con los resultados generales. Estos resultados se muestran en la Tabla 7.

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

Tabla 7: Cambios Radiográficos en los Meses 6 y 12

	Estudio IV				
	Placebo + MTX N= 139 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX N= 277 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX Diferencia Media Respecto al Placebo^b (IC)	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX N= 290 Media (SD) ^a	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX Diferencia Media Respecto al Placebo^b (IC)
mTSS ^c					
Periodo inicial	33 (42) 0,5 (2,0)	31 (48) 0,1 (1,7)	- -0,3 (-0,7; 0,0)	37 (54) 0,1 (2,0)	- -0,4 (-0,8; 0,0)
Mes 6	1,0 (3,9)	0,3 (3,0)	-0,6 (-1,3; 0,0)	0,1 (2,9)	-0,9 (-1,5; -0,2)
Mes 12					
Puntaje de erosión ^c					
Periodo inicial	14 (19) 0,1 (1,0)	14 (24) 0,1 (1,0)	- -0,1 (-0,3; 0,1)	18 (28) 0,0 (0,7)	- -0,1 (-0,3; 0,1)
Mes 6	0,3 (2,0)	0,2 (1,7)	-0,1 (-0,4; 0,2)	0,0 (1,1)	-0,3 (-0,6; 0,0)
Mes 12					
Puntaje de JSN ^c					
Periodo inicial	18 (24) 0,3 (1,5)	17 (25) 0,1 (1,1)	- -0,3 (-0,6; 0,1)	20 (28) 0,1 (1,8)	- -0,3 (-0,6; 0,0)
Mes 6	0,7 (2,9)	0,1 (1,9)	-0,5 (-1,0; 0,0)	0,1 (2,6)	-0,6 (-1,1; -0,1)
Mes 12					

^a SD= desviación estándar

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

^c Los datos de los meses 6 y 12 son el cambio medio respecto del periodo inicial

En el estudio VI, la monoterapia con XELJANZ resultó en una inhibición considerablemente mayor de la progresión del daño estructural en comparación con el MTX en los meses 6 y 12, como se muestra en la Tabla 8. El análisis de la erosión y el puntaje de JSN fueron coherentes con los resultados generales.

En el grupo con MTX, el 70% de los pacientes no presentó progresión radiográfica en el mes 6 en comparación con el 84% y el 90% de los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día, respectivamente; ambos resultados fueron importantes frente al MTX.

Tabla 8: Cambios Radiográficos en los Meses 6 y 12

Estudio VI					
	MTX N= 166 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día N= 346 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día Diferencia Media Respecto del MTX ^b (IC)	XELJANZ 10 mg DOS VECES AL DÍA N= 369 Media (SD) ^a	XELJANZ 10 mg dos veces al día Diferencia Media Respecto del MTX ^b (IC)
mTSS ^c					
Periodo inicial	17 (29)	20 (40)	-	19 (39)	-
Mes 6	0,8 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)	0,0 (1,2)	-0,8 (-1,2; -0,4)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)	0,0 (1,5)	-1,3 (-1,8; -0,8)
Puntaje de erosión ^c					
Periodo inicial	8 (15)	10 (21)	-	9 (20)	-
Mes 6	0,5 (1,9)	0,1 (1,4)	-0,4 (-0,7; -0,2)	0,0 (0,7)	-0,5 (-0,7; -0,3)
Mes 12	0,6 (2,2)	0,1 (1,6)	-0,6 (-0,8; -0,3)	0,0 (1,0)	-0,7 (-0,9; -0,4)
Puntaje de JSN ^c					
Periodo inicial	8 (16)	11 (21)	-	9 (20)	-
Mes 6	0,4 (1,3)	0,1 (1,4)	-0,2 (-0,5; 0,0)	0,1 (0,9)	-0,3 (-0,5; -0,1)
Mes 12	0,6 (2,1)	0,3 (2,1)	-0,4 (-0,7; 0,0)	0,0 (0,9)	-0,6 (-0,9; -0,3)

^a SD= desviación estándar

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

^c Los datos de los meses 6 y 12 son el cambio medio respecto del periodo inicial

Respuesta de la Función Física y Resultados Relacionados con la Salud

La mejoría del funcionamiento físico se midió con el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría considerablemente mayor respecto del periodo inicial en el funcionamiento físico en comparación con el placebo en el mes 3 (estudios I, II, III y V) y el mes 6 (estudios II y III). Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día presentaron una mejoría en el funcionamiento físico considerablemente mayor en comparación con el placebo en la semana 2 de los estudios I y II. En el estudio III, la media de las mejorías en el HAQ-DI se mantuvo hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ. La media de las mejorías en el HAQ-DI se mantuvo por 36 meses en los estudios de

extensión abiertos en curso. En comparación con los pacientes tratados con adalimumab, en el mes 3 los pacientes con XELJANZ 5 mg dos veces al día tuvieron disminuciones similares desde el periodo inicial en los valores del HAQ-DI y los pacientes del grupo con 10 mg dos veces al día tuvieron disminuciones de HAQ-DI mucho mayores.

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud mediante el Formulario Breve del Cuestionario de Salud (SF-36) en los 5 estudios. En estos estudios, los pacientes que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor desde el periodo inicial, en comparación con el placebo, en los 8 dominios del SF-36 así como en el Resumen del Componente Físico (PCS) y el Resumen del Componente Mental (MCS) en el mes 3. Ambos grupos tratados con XELJANZ demostraron una mejoría considerablemente mayor desde el periodo inicial en comparación con el placebo en los 8 dominios así como el PCS y el MCS en el mes 3 en los estudios I, IV y V. En los estudios III y IV, de las mejorías medias según el SF-36 se mantuvieron hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ.

La mejoría en la fatiga se evaluó mediante la escala de la Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) en el mes 3, en todos los estudios. Los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría considerablemente mayor en la fatiga respecto del periodo inicial en comparación con el placebo en los 5 estudios. En los estudios III y IV, la media de las mejorías según la FACIT-F se mantuvo hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ.

La mejoría en el sueño se evaluó con las escalas de resumen de los problemas del sueño, índices I y II, de la medición del sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOS-sueño) en el mes 3 en todos los estudios. Los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día demostraron una mejoría considerablemente mayor respecto del periodo inicial en ambas escalas en comparación con el placebo en los estudios II, III y IV. En los estudios III y IV, la media de las mejorías en ambas escalas se mantuvo hasta los 12 meses en los pacientes tratados con XELJANZ.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil PK de XELJANZ se caracteriza por una rápida absorción (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de 0,5 a 1 hora), rápida eliminación (vida media 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 despreciable después de la administración dos veces al día.

XELJANZ XR

Luego de la administración oral de XELJANZ XR, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 4 horas y la vida media es de ~6 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan en el plazo de 48 horas con una acumulación insignificante tras la administración una vez al día. El ABC y la $C_{\text{máx}}$ de tofacitinib en XELJANZ XR 11 mg administrado una vez al día son bioequivalentes a las de XELJANZ 5 mg administrado dos veces al día.

Absorción y Distribución

Tofacitinib se absorbe bien y tiene una biodisponibilidad oral de 74% luego de la administración de XELJANZ. La coadministración de XELJANZ con una comida rica en grasas no causó cambios en el ABC, mientras que la $C_{\text{máx}}$ se redujo un 32%. En ensayos clínicos, tofacitinib se administró sin tener en cuenta la comida.

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. La unión a proteínas del tofacitinib es de ~40%. Tofacitinib se une predominantemente a la albúmina y, aparentemente, no se une a la α 1-glucoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye de manera igualitaria entre los glóbulos rojos y el plasma.

XELJANZ XR

La coadministración de XELJANZ XR con una comida rica en grasas no causó cambios en el ABC, mientras que la $C_{\text{máx}}$ aumentó en un 27% y el $T_{\text{máx}}$ se extendió en aproximadamente 1 hora.

Metabolismo y Eliminación

Los mecanismos de depuración del tofacitinib son el metabolismo hepático en un 70% y la excreción renal del medicamento primario en un 30%, aproximadamente. El metabolismo del tofacitinib está mediado principalmente por el CYP3A4, con una contribución menor del CYP2C19. En un estudio en humanos con marcación radiactiva, más del 65% de la radiactividad circulante total lo representó el medicamento inalterado, con el 35% restante que se atribuyó a 8 metabolitos; cada uno representó menos del 8% de la radiactividad total. Se observaron todos los metabolitos en especies de animales y se pronostica que tienen $\leq 10\%$ de la potencia del tofacitinib para la inhibición de JAK1/3. No se detectó evidencia de estereoconversión en las muestras humanas. La actividad farmacológica del tofacitinib se atribuye a la molécula primaria.

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

Farmacocinética en Pacientes con RA

El análisis de PK poblacional en los pacientes con artritis reumatoide indicó que la exposición sistémica (ABC) del tofacitinib en los extremos de peso corporal (40 kg, 140 kg) fueron similares a la de un paciente de 70 kg. Se calculó que los pacientes ancianos de 80 años de edad tuvieron <5% de ABC más alta en relación con la edad media de 55 años. Se calculó que las mujeres tuvieron un ABC 7% más bajo en comparación con los hombres. Los datos disponibles también mostraron que no existen diferencias importantes en el ABC del tofacitinib entre los pacientes blancos, negros y asiáticos. Se observó una relación lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, con concentraciones pico ($C_{\text{máx}}$) más altas y valores mínimos (C_{min}) más bajos en los pacientes de menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera de importancia clínica. Se estima que la variabilidad entre los sujetos (porcentaje de coeficiente de variación) en el ABC de XELJANZ es de aproximadamente 27%.

Deterioro Renal

Los sujetos con deterioro renal leve, moderado y severo tuvieron un ABC de 37%, 43% y 123% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos (consulte la Sección 4.2). En sujetos con enfermedad renal en estado terminal, la contribución de la diálisis para la depuración total de tofacitinib fue relativamente pequeña.

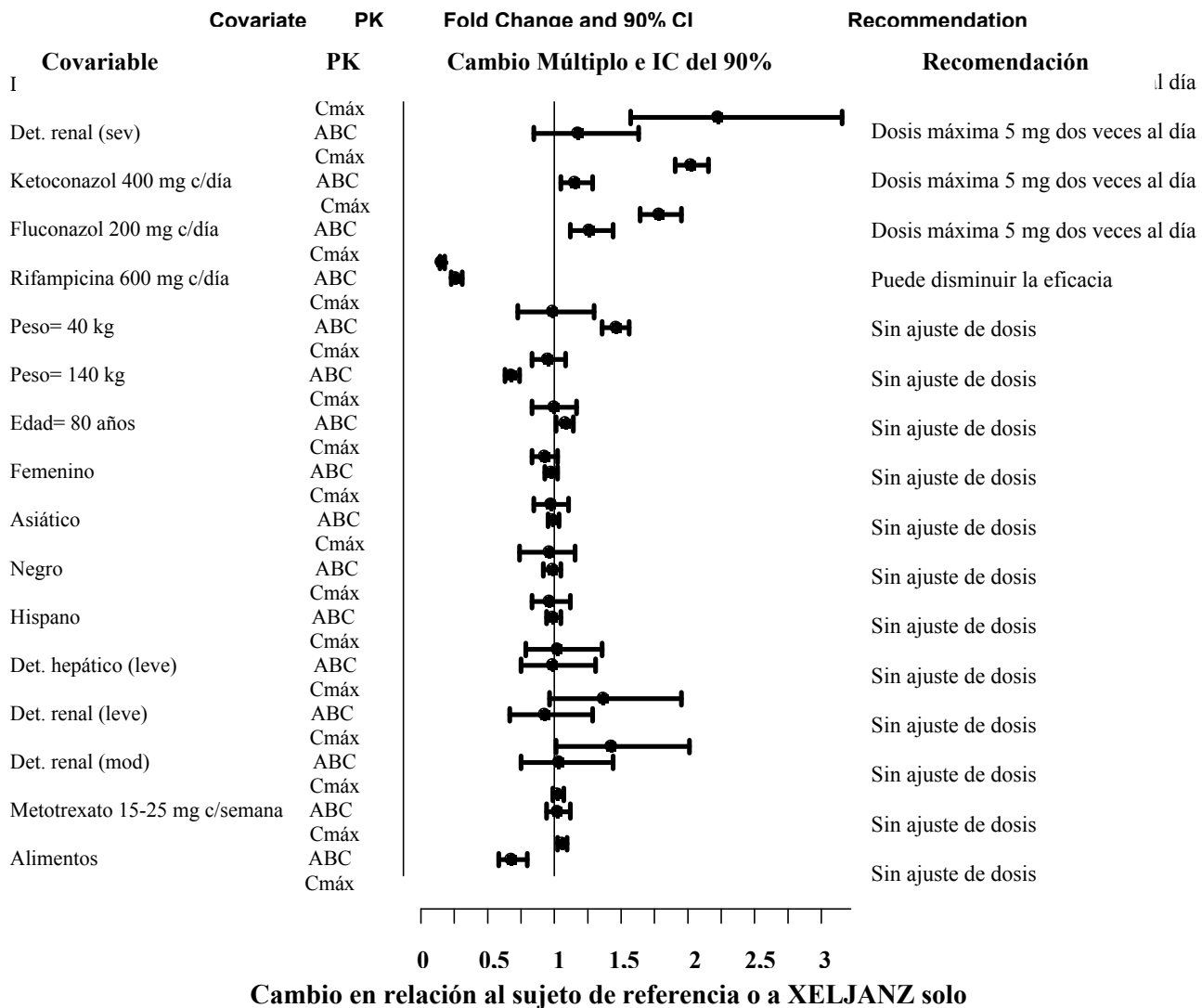
Deterioro Hepático

Los sujetos con deterioro hepático leve y moderado tenían un ABC 3% y 65% mayor, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. No se estudió a los sujetos con deterioro hepático severo (consulte la Sección 4.2).

Población Pediátrica

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

Figura 2: Recomendación de Dosificación con XELJANZ/XELJANZ XR* Según los Datos Farmacocinéticos



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

Nota: Los grupos de referencia de los datos sobre deterioro renal y hepático son sujetos con funcionamiento renal y hepático normales, respectivamente; el grupo de referencia para los estudios sobre interacciones medicamentosas y el efecto de los alimentos es la administración de XELJANZ solo: Mod= moderado; sev= severo; det= deterioro

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

5.3 Datos no clínicos de seguridad

En estudios no clínicos, se observaron efectos sobre los sistemas inmunitario y hematopoyético que se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK) del tofacitinib. En dosis de importancia clínica, se observaron efectos secundarios de inmunosupresión, como infecciones bacterianas, virales y linfoma. Otros hallazgos con dosis muy por encima de las exposiciones de humanos incluyeron efectos en el hígado, los pulmones y el aparato digestivo.

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

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

La capacidad carcinogénica de tofacitinib fue evaluada por estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos *rash2* de 6 meses y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años. Tofacitinib no fue carcinogénico en ratones en una dosis elevada de hasta 200 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~23 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día). Se observaron tumores benignos con células de Leydig en ratas: los tumores benignos con células de Leydig en ratas no se asocian con un riesgo de tumores con células de Leydig en seres humanos. Se observaron hibernomas (neoplasia del tejido adiposo pardo) en ratas hembra con dosis ≥ 30 mg/kg (ABC del medicamento no unida de ~51 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día). Se observaron timomas benignos en ratas hembra, solo con dosis de 100 reducida a 75 mg/kg/día (ABC del medicamento no unido de ~114 veces el ABC humano con 10 mg dos veces al día).

Se demostró que el tofacitinib es teratógeno en ratas y conejos y, en las ratas hembra, produce efectos sobre la fertilidad, el parto y el desarrollo peri/postnatal. Tofacitinib no tuvo efectos en la fertilidad de los machos, la motilidad o la concentración del esperma. Tofacitinib se secreta en la leche de ratas lactantes.