



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº - 13149

BUENOS AIRES, 01 DIC 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007283-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita autorización para importar la nueva concentración de TOFACITINIB 11 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA, para la especialidad medicinal denominada: XELJANZ, inscripta bajo el Certificado Nº 57.134.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de PUERTO RICO - ESTADOS UNIDOS, observándose su consumo en países que integran el Anexo I del Decreto Nº 150/92 (PUERTO RICO - ESTADOS UNIDOS).

SR

ESV

A



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

- **13149**

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de TOFACITINIB 11 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA, para la especialidad medicinal denominada: XELJANZ, inscrita bajo el Certificado N° 57.134.

UP  
ESV  
1



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **-13149**

ARTÍCULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos primarios de fojas 103, 105, 107, proyectos de rótulos secundarios de fojas 104, 106, 108; prospectos de fojas 109 a 189, información para el paciente de fojas 190 a 204 a desglosar las fojas 103, 104, 109 a 135, 190 a 194 respectivamente.

ARTÍCULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.134 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

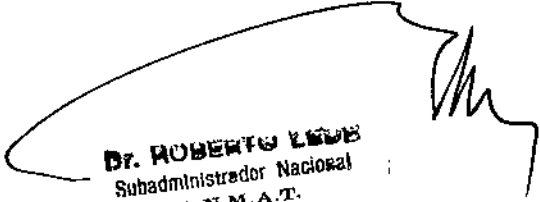
ARTÍCULO 5º.- Inscribese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

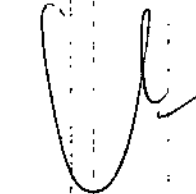
ARTÍCULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-007283-16-6

DISPOSICION Nº: **=13149**

mb

  
DR. ROBERTO LILLO  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



GP

ESV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **-13149**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.134, la nueva concentración solicitada por la firma **PFIZER S.R.L.**, para la especialidad medicinal denominada XELJANZ / TOFACITINIB (como citrato), otorgada según Disposición Nº 2776/13, tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-003038-13-4.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: XELJANZ XR.

Nombre/s genérico/s: TOFACITINIB.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA.

Clasificación ATC: L04AA29.

Indicaciones: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA MODERADA A SEVERA QUE HAN TENIDO UNA RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A METOTREXATO. PUEDE UTILIZARSE COMO MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO U OTROS FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS NO BIOLÓGICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (DMARD). NO SE RECOMIENDA LA ADMINISTRACIÓN DE XELJANZ XR EN COMBINACIÓN CON DMARD BIOLÓGICOS O INMUNOSUPRESORES POTENTES TALES COMO AZATIOPRINA Y CICLOSPORINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

HP  
ESU  
A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Concentración/es: TOFACITINIB (como citrato) 11 mg.

Excipientes: Sorbitol 152,229 mg, Hidroxietilcelulosa 16,000 mg, Copovidona 12,000 mg, Estearato de Magnesio 2,000 mg, Acetato de Celulosa 10,440 mg, Hidroxipropilcelulosa 6,960 mg, Opadry Rosa (Hipromelosa 2910, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo) 8,000 mg, Opacode Negro 0,100 mg.---+

Envases/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (PEAD).

Origen del producto: Sintético.

Presentación: Estuche que contiene 14 y 30 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 14 y 30 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de Conservación: conservar entre 20° - 25° C.

Condición de Expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92:  
PUERTO RICO - ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: PFIZER PHARMACEUTICALS  
L.L.C. ROAD Nº 2 KM 58,2, BARCELONETA, PUERTO RICO 00617, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento Acondicionador: PFIZER  
PHARMACEUTICALS LLC, KM 1.9 ROAD 689, VEGA BAJA PUERTO RICO 00693,  
ESTADOS UNIDOS.

Establecimiento control de calidad: PFIZER S.R.L.

Domicilio del Establecimiento control de calidad: CARLOS BERG 3669 - CABA -  
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Proyecto de rótulos primarios de fojas 103, 105, 107, proyectos de rótulos

UP  
ESN



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

secundarios de fojas 104, 106, 108; prospectos de fojas 109 a 189, información para el paciente de fojas 190 a 204 a desglosar las fojas 103, 104, 109 a 135, 190 a 194 respectivamente los que forman parte de la presente disposición.

En presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización Nº 57.134.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a PFIZER S.R.L., titular del Certificado de Autorización Nº 57.134, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes.....

**01 DIC 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-007283-16-6

DISPOSICION Nº

**- 13149**

mb

**DR. ROBERTO LEOU**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

4P

ESN



PROYECTO DE RÓTULO

ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

XELJANZ XR  
TOFACITINIB 11 mg

01 DIC 2016

Comprimidos recubiertos  
de liberación extendida

PFIZER SRL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACION: Oral.

**CONSERVACION**

Conservar entre 20° - 25° C.

**PRESENTACION**

14 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.134

Nota: El texto de este rótulo se repite para los envases de 30 comprimidos recubiertos.

M. Cecilia Letzano  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

EsV



**PROYECTO DE RÓTULO**

**ENVASE SECUNDARIO**

**XELJANZ XR**

**TOFACITINIB 11 mg**

**Comprimidos recubiertos  
de liberación extendida**

**PFIZER SRL**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

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

**COMPOSICION:**

Cada comprimido recubierto contiene: tofacitinib (como citrato) 11 mg.  
Excipientes: sorbitol, hidroxietilcelulosa, copovidona, estearato de magnesio, acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, opadry rosa, opacode negro.

**LOTE**

**VENCIMIENTO**

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

**CONSERVACIÓN**

Conservar entre 20° - 25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.134

Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico.

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico.

País de procedencia: Puerto Rico.


Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

**PRESENTACION**

14 comprimidos recubiertos.

**NOTA:** El texto de este rótulo se repite para los envases de 30 comprimidos recubiertos.

  
M. Cecilia Lezcano  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
PFIZER S.R.L.

ESV





**XELJANZ XR**  
**TOFACITINIB 11 mg**

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta bajo receta archivada

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

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de liberación extendida de XELJANZ XR contiene:

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| Tofacitinib (como citrato) | 11 mg      |
| Sorbitol                   | 152,229 mg |
| Hidroxietilcelulosa        | 16 mg      |
| Copovidona                 | 12 mg      |
| Estearato de Magnesio      | 2 mg       |
| Acetato de celulosa        | 10,440 mg  |
| Hidroxipropilcelulosa      | 6,960 mg   |
| Opadry Rosa                | 8 mg       |
| Opacode Negro              | 0,1 mg     |

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

Código ATC: L04AA29

**INDICACIONES**

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

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

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

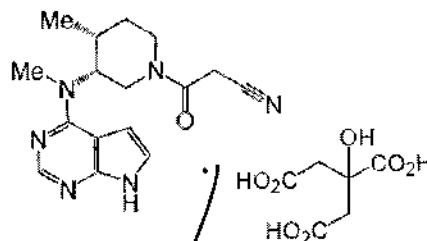
**DESCRIPCIÓN**

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

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

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

El citrato de tofacitinib tiene un peso molecular de 504,5 Daltons (o 312,4 Daltons como la base libre de tofacitinib) y una fórmula molecular de C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O•C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>. La estructura química del citrato de tofacitinib es:





## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

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

### Farmacodinamia

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

Los niveles totales de IgG, IgM e IgA en suero después de 6 meses de administración en pacientes con artritis reumatoidea fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis.

Después del tratamiento de XELJANZ en pacientes con artritis reumatoidea se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) en suero y se mantuvieron a lo largo de toda la administración. Los cambios observados en la CRP con el tratamiento de XELJANZ no cambia completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media farmacocinética.

### Farmacocinética

Tras la administración oral de XELJANZ XR, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 4 horas, la vida media de eliminación es ~6 horas. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración una vez al día. XELJANZ XR 11 mg administrado una vez al día, equivale a XELJANZ 5 mg administrado dos veces al día.

### Absorción

La administración concomitante de XELJANZ XR con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el AUC mientras que la C<sub>max</sub> se vio aumentada en un 27% y el T<sub>max</sub> se extendió aproximadamente por 1 hora.

### Distribución

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

### Metabolismo y eliminación

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

ESV

-13149

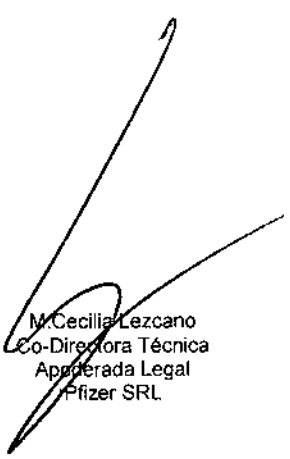


**Farmacocinética en pacientes con artritis reumatoidea**

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes con artritis reumatoidea no indicó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición de tofacitinib, luego de tener en cuenta las diferencias en la función renal (es decir, depuración creatinina) entre pacientes, basado en la edad, peso, sexo y raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, dando como resultado un mayor pico ( $C_{max}$ ) y concentraciones valle ( $C_{min}$ ) más bajas en los pacientes menos pesados. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante. Se estima que la variabilidad entre sujetos (% de coeficiente de variación) en el AUC de tofacitinib es de aproximadamente un 27%.

**Poblaciones específicas**

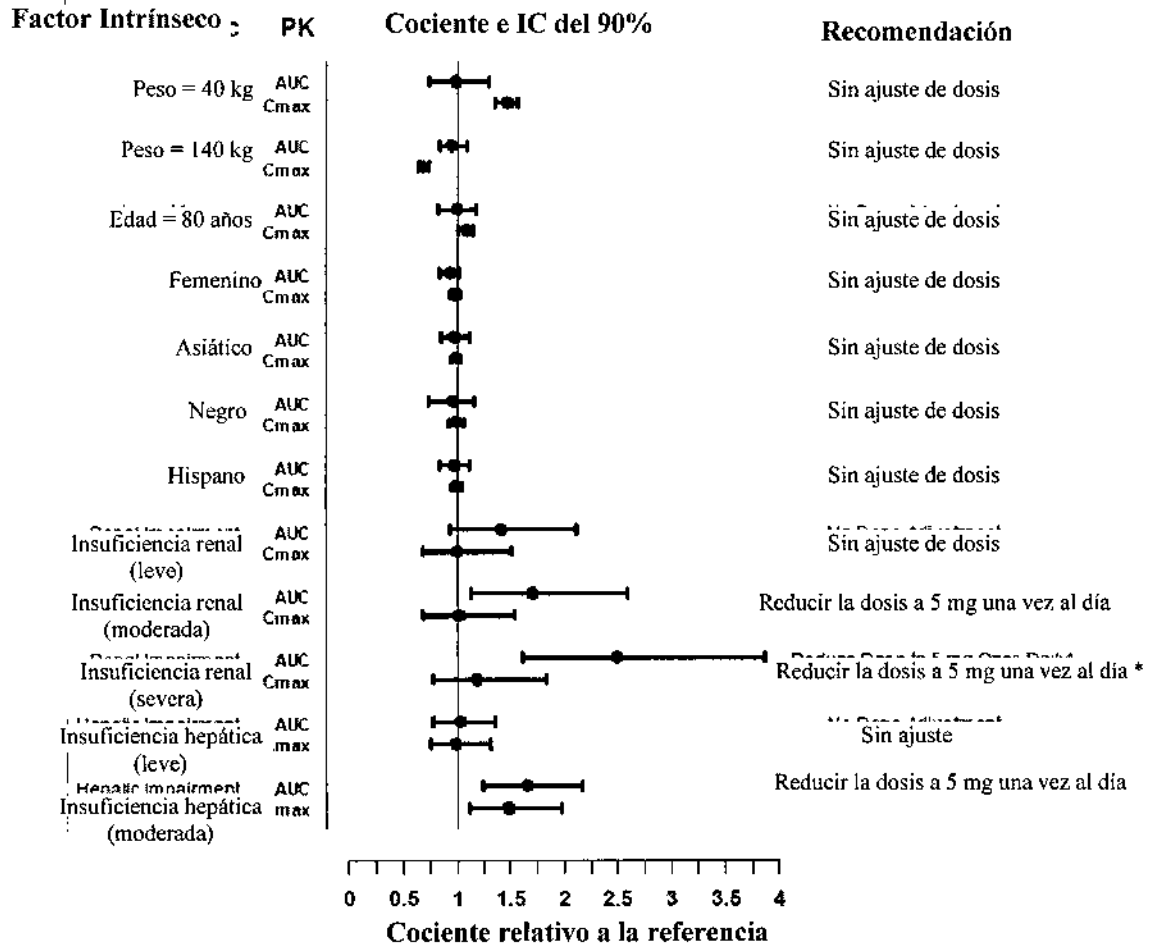
La Figura 1 indica el efecto de deterioro renal y hepático y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib.



M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Asesorada Legal  
Pfizer SRL

ESV

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



\* No se necesitan dosis complementarias en los pacientes después de la diálisis

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

**Interacciones medicamentosas**

**Potencial de XELJANZ XR para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos**

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones superiores a 160 veces la C<sub>max</sub> en estado estacionario de una dosis de 5 mg dos veces al día. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción medicamentosa en humanos que no demostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con XELJANZ.

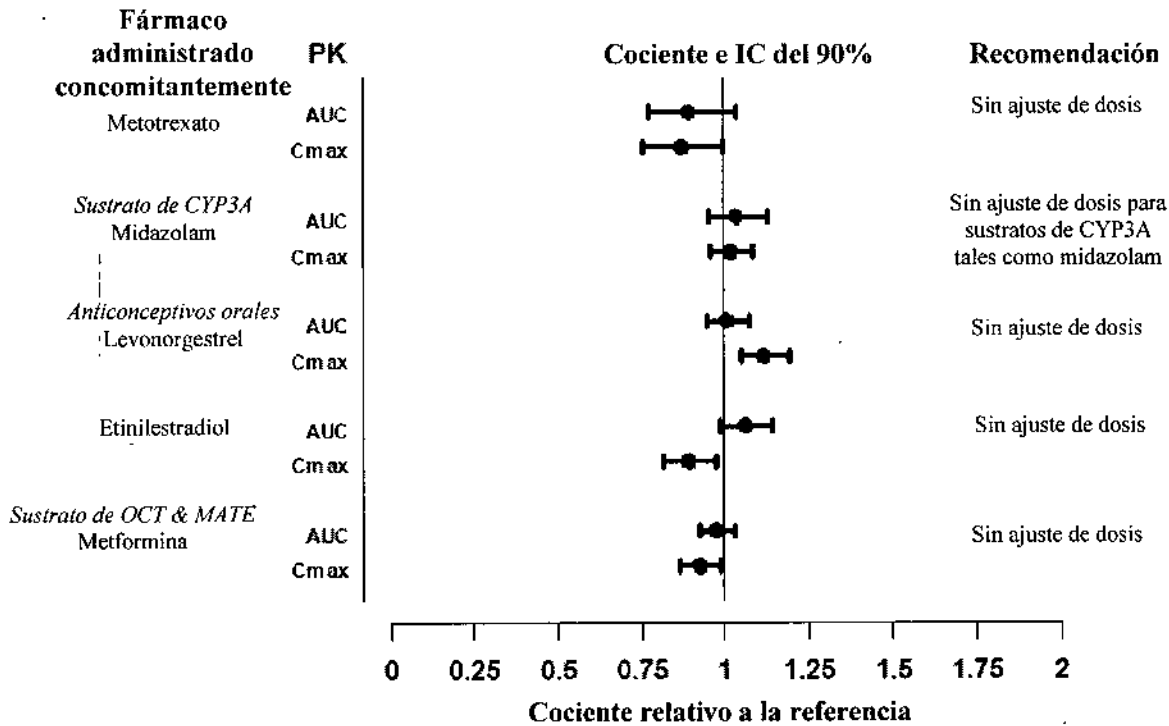
En pacientes con artritis reumatoide, la depuración oral de tofacitinib no varía con el tiempo, indicando que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea. Por lo tanto, la administración concomitante con XELJANZ XR no debiera causar aumentos clínicamente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



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

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

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



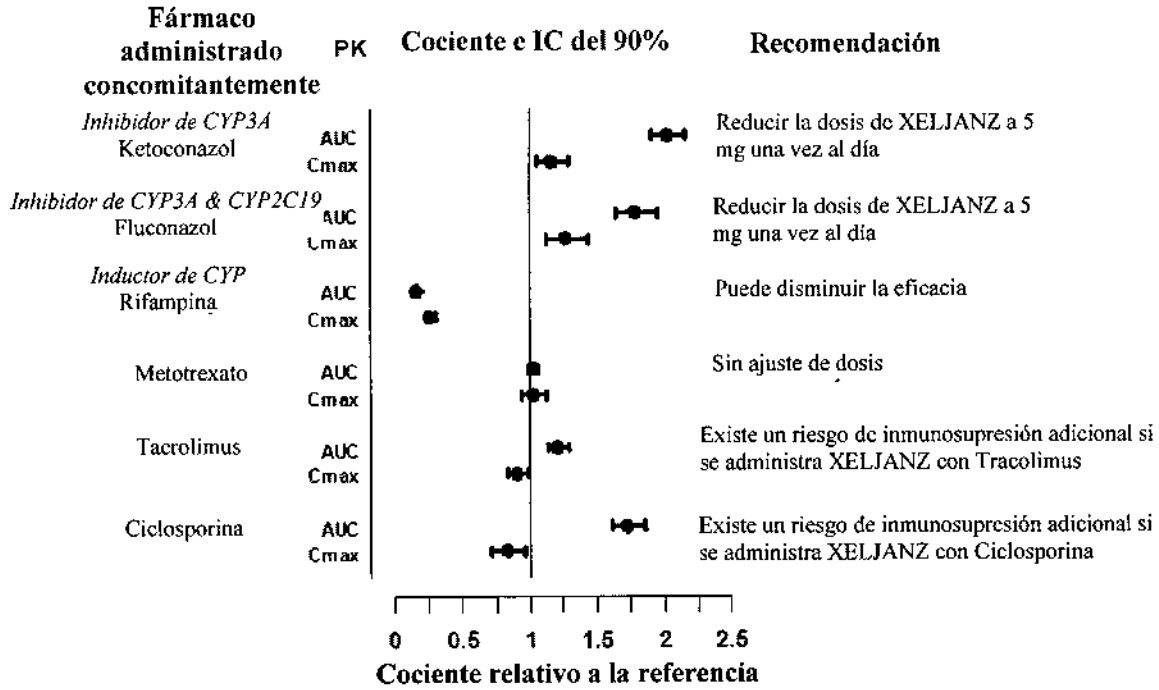
Nota: El grupo de referencia es la administración del medicamento concomitante como único agente; OCT = transportador catiónico orgánico; MATE = multifármacos y extrusión de compuestos tóxico

**Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib**

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



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



Nota: El grupo de referencia es la administración de tofacitinib como único agente

**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad**

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

El potencial carcinogénico de tofacitinib fue evaluado en estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses de duración y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración. Tofacitinib, a niveles de exposición de aproximadamente 34 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 200 mg/kg/día) no fue carcinogénico en ratones.

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

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

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

ESV



tofacitinib en niveles de aproximadamente 133 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvo efectos sobre la fertilidad de los machos, movilidad de los espermatozoides o concentración espermática.

**ESTUDIOS CLÍNICOS**

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ incluyó dos estudios fundamentales de determinación de la dosis entre dos y cinco ensayos confirmatorios. Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día.

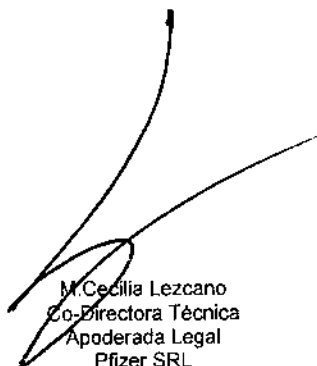
**ESTUDIOS DE DETERMINACIÓN DE LA DOSIS**

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

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

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

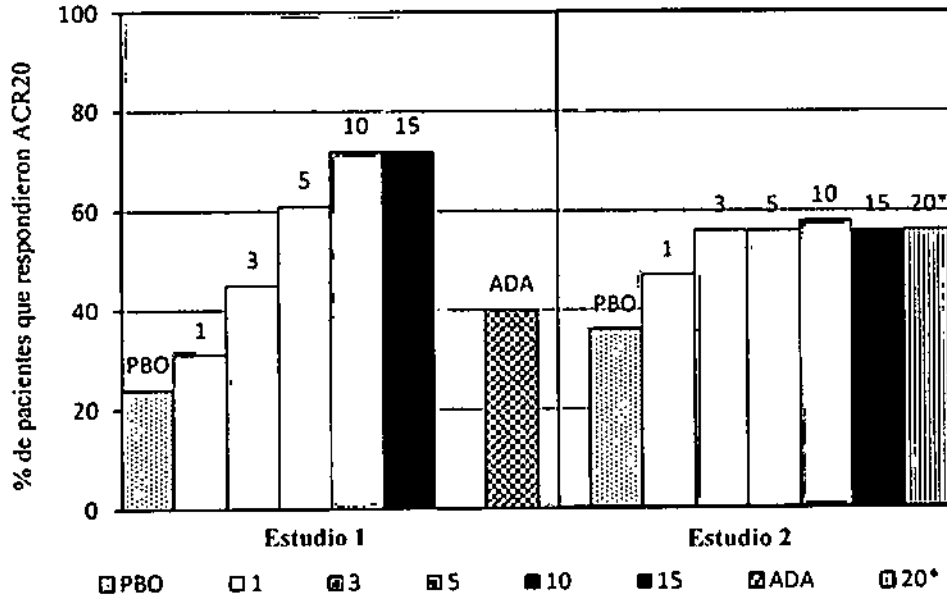
La Figura 4 indica los resultados de los pacientes tratados con XELJANZ que alcanzaron respuestas ACR20 en los Estudios 1 y 2. Aunque en el Estudio 1 se observó una relación de respuesta a la dosis, la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 no varió claramente entre las dosis de 10 mg y 15 mg.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

  
M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

ESV



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



\* Posología de XELJANZ dos veces al día en mg, con excepción de 20 mg que es la dosis de una vez al día en mg.

PBO es placebo; ADA es 40 mg de adalimumab en inyección subcutánea semana por medio.

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

**ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN**

El estudio 1 fue un estudio de monoterapia de 6 meses de duración en el que 610 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a un DMARD (no biológico o biológico) recibieron 5 ó 10 mg de XELJANZ dos veces al día o placebo. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con placebo avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de XELJANZ dos veces al día. Los criterios de valoración primaria en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, cambios en el Cuestionario de Evaluación de la Salud - Índice de Discapacidad (HAQ-DI) y los índices de Puntuación de la Actividad de la Enfermedad DAS28-4(ESR) menos de 2,6.

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

El Estudio III fue un estudio de 12 meses de duración realizado en 717 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a MTX. Los pacientes recibieron 5 ó 10 mg de XELJANZ dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea semana por medio durante 10 semanas o placebo agregado al tratamiento de base con MTX. Los pacientes con placebo avanzaron como en el Estudio II. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, cambios en el HAQ-DI en el Mes 3 e índices de DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

ESV





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

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

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

**Respuesta clínica**

La Tabla 5 indica los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ que lograron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios I, IV y V. Se observaron resultados similares con los Estudios II y III. En los estudios I-V, los pacientes tratados con 5 ó 10 mg de XELJANZ dos veces al día presentaron mayores tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con el placebo, con o sin tratamiento de base con DMARD, en el Mes 3 y Mes 6. Se observaron tasas de respuesta ACR20 dentro de 2 semanas en comparación con el placebo. En los estudios de 12 meses, las tasas de respuesta ACR de los pacientes tratados con XELJANZ fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

**Tabla 5: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR**

| N <sup>a</sup> | Porcentaje de Pacientes   |                               |   |   |                                     |   |   |                                     |   |
|----------------|---|-------------------------------|---|---|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|---|
|                | Monoterapia en pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológico o biológico <sup>c</sup> |                               |   | Pacientes con una respuesta inadecuada a MTX <sup>d</sup> |                                     |   | Pacientes con una respuesta inadecuada a un inhibidor de TNF <sup>e</sup> |                                     |   |
|                | Estudio I   |                               |   | Estudio IV  |                                     |   | Estudio V   |                                     |   |
|                | PBO   | XELJANZ 5 mg dos veces al día | XELJANZ 10 mg dos veces al día <sup>f</sup> | PBO + MTX   | XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX | XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX <sup>f</sup> | PBO + MTX   | XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX | XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX <sup>f</sup> |
|                | 122   | 243                           | 245   | 160   | 321                                 | 316   | 132   | 133                                 | 134   |
| ACR20          |   |                               |   |   |                                     |   |   |                                     |   |
| Mes 3          | 26%   | 59%                           | 65%   | 27%   | 55%                                 | 67%   | 24%   | 41%                                 | 48%   |
| Mes 6          | NA <sup>b</sup>   | 69%                           | 70%   | 25%   | 50%                                 | 62%   | NA  | 51%                                 | 54%   |
| ACR50          |   |                               |   |   |                                     |   |   |                                     |   |
| Mes 3          | 12%   | 31%                           | 36%   | 8%  | 29%                                 | 37%   | 8%  | 26%                                 | 28%   |
| Mes 6          | NA  | 42%                           | 46%   | 9%  | 32%                                 | 44%   | NA  | 37%                                 | 30%   |

ESV



|       |    |     |     |    |     |     |    |     |     |
|-------|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|
| ACR70 |    |     |     |    |     |     |    |     |     |
| Mes 3 | 6% | 15% | 20% | 3% | 11% | 17% | 2% | 14% | 10% |
| Mes 6 | NA | 22% | 29% | 1% | 14% | 23% | NA | 16% | 16% |

<sup>a</sup> N es el número de pacientes tratados y aleatorizados.

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

<sup>c</sup> respuesta inadecuada a por lo menos un DMARD (biológico o no biológico) por falta de eficacia o toxicidad.

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

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

<sup>f</sup> La dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día.

En el estudio IV, una mayor proporción de pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día más MTX alcanzó un bajo nivel de actividad de la enfermedad según fuera medido por un DAS28-4(ESR) inferior a 2,6 a los 6 meses en comparación con aquellos tratados con MTX como único agente (Tabla 6).

ESV



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

| Estudio IV   |               |                                     |                                      |
|--|---------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| DAS28-4(ESR) Inferior a 2,6  | Placebo + MTX | XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX | XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX |
|  | 160           | 321                                 | 316                                  |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento en el Mes 6 (n)                        | 1% (2)        | 6% (19)                             | 13% (42)                             |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 0 articulaciones activas (n)       | 50% (1)       | 42% (8)                             | 36% (15)                             |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 1 articulación activa (n)          | 0             | 5% (1)                              | 17% (7)                              |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 2 articulaciones activas (n)       | 0             | 32% (6)                             | 7% (3)                               |
| Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 2 o más articulaciones activas (n) | 50% (1)       | 21% (4)                             | 40% (17)                             |

\* La dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día.

La Tabla 7 indica los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para el Estudio IV. Se observaron resultados similares para XELJANZ en los Estudios I, II, III, V y VI.

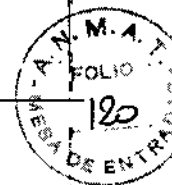


Tabla 7: Componentes de la Respuesta ACR al Mes 3

| Componente (media) <sup>a</sup>                 | Estudio IV                          |                    |   |                    |                |                    |
|---|-------------------------------------|--------------------|---|--------------------|----------------|--------------------|
|   | XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX |                    | XELJANZ 10 mg <sup>d</sup> dos veces al día + MTX |                    | Placebo + MTX  |                    |
|   | N=321                               |                    | N=316   |                    | N=160          |                    |
|   | Nivel basal                         | Mes 3 <sup>a</sup> | Nivel basal                                       | Mes 3 <sup>a</sup> | Nivel basal    | Mes 3 <sup>a</sup> |
| Cantidad de articulaciones débiles<br>(0-68)    | 24<br>(14)                          | 13<br>(14)         | 23<br>(15)  | 10<br>(12)         | 23<br>(13)     | 18<br>(14)         |
| Cantidad de articulaciones inflamadas<br>(0-66) | 14<br>(8)                           | 6<br>(8)           | 14<br>(8)   | 6<br>(7)           | 14<br>(9)      | 10<br>(9)          |
| Dolor <sup>b</sup>                              | 58<br>(23)                          | 34<br>(23)         | 58<br>(24)  | 29<br>(22)         | 55<br>(24)     | 47<br>(24)         |
| Evaluación global del médico <sup>b</sup>       | 58<br>(24)                          | 35<br>(23)         | 57<br>(23)  | 29<br>(20)         | 54<br>(23)     | 47<br>(24)         |
| Índice de incapacidad (HAQ-DI) <sup>c</sup>     | 1,41<br>(0,68)                      | 0,99<br>(0,65)     | 1,40<br>(0,66)                                    | 0,84<br>(0,64)     | 1,32<br>(0,67) | 1,19<br>(0,68)     |
| Evaluación global del médico <sup>b</sup>       | 59<br>(16)                          | 30<br>(19)         | 58<br>(17)  | 24<br>(17)         | 56<br>(18)     | 43<br>(22)         |
| CRP (mg/l) <sup>c</sup>                         | 15,3<br>(19,0)                      | 7,1<br>(19,1)      | 17,1<br>(26,9)                                    | 4,4<br>(8,6)       | 13,7<br>(14,9) | 14,6<br>(18,7)     |

<sup>a</sup>Los datos mostrados son la media (desviación estándar) en el Mes 3.

<sup>b</sup>Escala visual analógica: 0 = mejor, 100 = peor.

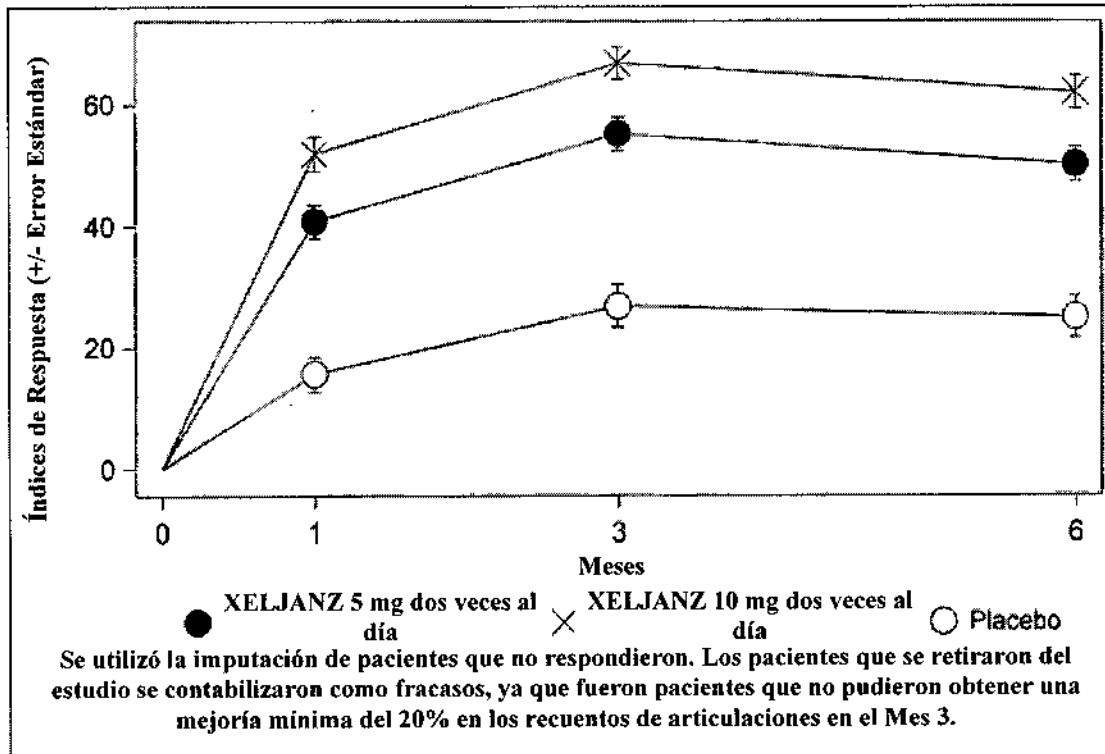
<sup>c</sup>Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

<sup>d</sup>La dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día.

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

ESV

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



### Respuesta radiográfica

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

En el Estudio IV, XELJANZ 10 mg dos veces al día más MTX de fondo, redujeron la progresión del daño estructural en comparación con placebo más MTX al Mes 6. Cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, XELJANZ exhibió efectos similares en la progresión media del daño estructural (sin importancia estadística). Estos resultados se muestran en la Tabla 8. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales.

En el grupo de placebo más MTX, 74% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica al Mes 6 en comparación al 84% y 79% de los pacientes tratados con XELJANZ más MTX 5 o 10 mg dos veces al día.

En el Estudio VI, la monoterapia con XELJANZ inhibió la progresión del daño estructural en comparación con MTX al Mes 6 y 12 como se muestra en la Tabla 8. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 55% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica al Mes 6 en comparación al 73% y 77% de los pacientes tratados con XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día.

ESV

Tabla 8: Cambios radiográficos al Mes 6 y 12

|  | Estudio IV                                   |   |  |   |  |
|--|--|---|--|---|--|
|  | Placebo<br>N= 139<br>Media (SD) <sup>a</sup> | XELJANZ 5 mg<br>dos veces al día<br>N= 277<br>Media (SD) <sup>a</sup> | XELJANZ 5 mg<br>dos veces al día<br>Diferencia<br>media del<br>Placebo <sup>b</sup> (IC) | XELJANZ 10 mg<br>dos veces al día <sup>d</sup><br>N= 290<br>Media (SD) <sup>a</sup> | XELJANZ 10 mg<br>dos veces al día<br>Diferencia<br>media del<br>Placebo <sup>b</sup><br>(IC) |
| Valor<br>basal<br>mTSS <sup>c</sup><br>Mes 6           | 33 (42)<br>0,5 (2,0)                         | 31 (48)<br>0,1 (1,7)  | -<br>-0,3 (-0,7; 0,0)  | 37 (54)<br>0,1 (2,0)  | -<br>-0,4 (-0,8; 0,0)  |
|  | Estudio VI                                   |   |  |   |  |
|  | MTX<br>N= 166<br>Media (SD) <sup>a</sup>     | XELJANZ 5 mg<br>dos veces al día<br>N= 346<br>Media (SD) <sup>a</sup> | XELJANZ 5 mg<br>dos veces al día<br>Diferencia<br>media del MTX <sup>b</sup><br>(IC)     | XELJANZ 10 mg<br>dos veces al día <sup>d</sup><br>N= 369<br>Media (SD) <sup>a</sup> | XELJANZ 10 mg<br>dos veces al día<br>Diferencia<br>media del MTX <sup>b</sup><br>(IC)        |
| Valor<br>basal<br>mTSS <sup>c</sup><br>Mes 6<br>Mes 12 | 17 (29)<br>0,8 (2,7)<br>1,3 (3,7)            | 20 (40)<br>0,2 (2,3)<br>0,4 (3,0)                                     | -<br>-0,7 (-1,0; -0,3)<br>-0,9 (-1,4; -0,4)  | 19 (39)<br>0,0 (1,2)<br>0,0 (1,5)   | -<br>-0,8 (-1,2; -0,4)<br>-1,3 (-1,8; -0,8)  |

<sup>a</sup>SD= Desviación estándar

<sup>b</sup>Diferencia entre cuadrados mínimos de XELJANZ menos placebo o MTX (IC 95%= intervalo de confianza del 95%)

<sup>c</sup>Los datos del Mes 6 y Mes 12 son cambios medios del valor basal.

<sup>d</sup>La dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día.

#### Respuesta de la función física

La mejoría en el funcionamiento físico se midió con el cuestionario HAQ-DI. Los pacientes que recibieron 5 y 10 mg de XELJANZ dos veces al día demostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el Mes 3.

La diferencia de media (IC del 95%) con el placebo en la mejoría según HAQ-DI con respecto al inicio en el Mes 3 en el estudio III fue 0,22 (-0,35, -0,10) en pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y -0,32 (-0,44, -0,19) en pacientes que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. Se obtuvieron resultados similares en los Estudios I, II, IV y V. En los estudios de 12 meses, los resultados del HAQ-DI en pacientes tratados con XELJANZ fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

#### Otros resultados relacionados con la salud

El estado general de salud se evaluó mediante el cuestionario de salud Short Form (SF-36). En los Estudios I, IV, y V, los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día demostraron una mayor mejoría del valor basal en comparación con el placebo en la puntuación del resumen del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés), del resumen del componente mental (MCS, por sus siglas en inglés) y en todos los 8 dominios del SF-36 al Mes 3.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### Dosis en Artritis reumatoidea

XELJANZ XR puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). La dosis recomendada de XELJANZ XR es 11 mg una vez al día.

XELJANZ XR se administra en forma oral con o sin alimentos.

LLD\_Arg\_USPI\_24Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

ESV



Tomar los comprimidos recubiertos de XELJANZ XR enteras e intactas. No aplastar, escupir o masticar.

**Cambio de Xeljanz comprimidos recubiertos a XELJANZ XR comprimidos recubiertos**

Los paciente en tratamiento con XELJANZ 5 mg dos veces al día, pueden cambiar a XELJANZ XR 11 mg una vez al día, el día siguiente a la última dosis de XELJANZ 5 mg.

**Modificaciones de la dosis debidas a Infecciones Graves y Citopenias (ver Tablas 1, 2 y 3 a continuación).**

Se recomienda que XELJANZ XR no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos menor a 500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor a 1000 células/mm<sup>3</sup> o en quienes tienen niveles de hemoglobina menores a 9 g/dL.

Se recomienda una interrupción de la dosis para el abordaje de linfopenia, neutropenia y anemia (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*)

Evite administrar XELJANZ XR si un paciente desarrolla una infección grave hasta que la infección esté controlada.

**Modificaciones de la dosis debidas a Interacciones medicamentosas**

En los pacientes que:

- Reciban potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (por ejemplo, ketoconazol).
- Reciban uno o más medicamentos concomitantes que producen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La dosis recomendada es XELJANZ 5 mg una vez al día.

Coadministración de inductores potentes del CYP3A4 (por ej. rifampicina) con XELJANZ XR puede resultar en una pérdida o una respuesta clínica reducida al XELJANZ XR. No se recomienda la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 con XELJANZ XR.

**Modificaciones de la dosis en Pacientes con Deterioro Renal o Hepático**

En pacientes:

- con insuficiencia renal moderada o severa
- con deterioro hepático moderado

La dosis recomendada es XELJANZ 5 mg una vez al día.

No se recomienda la administración de tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Tabla 1: Ajustes de la dosis para linfopenia**

| Bajo recuento de leucocitos (ver <i>Advertencias y Precauciones</i> )          |                      |
|--|----------------------|
| Valor de laboratorio (células/mm <sup>3</sup> )                                | Recomendación        |
| Recuento de linfocitos mayor o igual a 500                                     | Mantener la dosis    |
| Recuento de linfocitos menor a 500<br>(confirmado por repetición de la prueba) | Suspender XELJANZ XR |

**Tabla 2: Ajustes de la dosis para neutropenia**

| Bajo recuento absoluto de neutrófilos (ver <i>Advertencias y Precauciones</i> ) |   |
|---|---|
| Valor de laboratorio (células/mm <sup>3</sup> )                                 | Recomendación   |
| Recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1000                                   | Mantener la dosis   |
| Recuento absoluto de neutrófilos 500-1000                                       | Para constantes disminuciones en este rango, suspender la dosis hasta que el recuento |

ESV



|  |   |
|--|---|
|  | absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000<br><br>Reiniciar el tratamiento con 11 mg de XELJANZ XR una vez al día cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000 |
| Recuento absoluto de neutrófilos menor a 500<br><br>(confirmado por repetición de la prueba) | Suspender XELJANZ XR  |

Tabla 3: Ajustes de la dosis para anemia

| Valores bajos de hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones)       |  |
|--|--|
| Valor de laboratorio (g/dl)  | Recomendación  |
| Menor o igual a una disminución de 2 g/dl y mayor o igual a 9,0 g/dl | Mantener la dosis  |
| Mayor a una disminución de 2 g/dl o menor a 8,0 g/dl                 | Interrumpir la administración de XELJANZ XR hasta que se normalicen los valores de hemoglobina |

**CONTRAINDICACIONES**

El uso de XELJANZ XR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Tofacitinib o a algún otro componente de XELJANZ XR.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS Y TUMORES MALIGNOS**

**INFECCIONES SERIAS**

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

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

Las infecciones informadas incluyen:

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

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

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

ESV



### TUMORES MALIGNOS

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

### Infecciones serias

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

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

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

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

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

### Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes de la administración de XELJANZ XR.

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

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

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

### Reactivación viral

LLD\_Arg\_USPI\_24Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

ESV



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

LLD\_Arg\_USPI\_24Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

ESV



#### Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos

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

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

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

#### Cáncer de piel no melanoma

Se ha reportado cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda un examen periódico de la piel para los pacientes que poseen mayor riesgo de cáncer de piel.

#### Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con XELJANZ realizados en pacientes con artritis reumatoidea, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos.

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

#### Anomalías de laboratorio

##### Anomalías en los Linfocitos

El tratamiento con XELJANZ se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio absoluto de linfocitos por debajo de los valores iniciales de aproximadamente el 10% durante 12 meses de tratamiento. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup> se asociaron con una aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ XR en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm<sup>3</sup>). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ XR en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>.

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

**Neutropenia** El tratamiento con XELJANZ se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con el placebo.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ XR en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (es decir, recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor de 1000 células/mm<sup>3</sup>). Para los pacientes que presentan un ANC continuo de 500-1000 células/mm<sup>3</sup>, suspender la dosis de XELJANZ XR hasta que el ANC sea mayor o igual a 1000 células/mm<sup>3</sup>. No se recomienda el tratamiento con XELJANZ XR en pacientes que presentan un ANC inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>.



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

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

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

**Elevación de las Enzimas hepáticas**

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

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

**Elevación de los Lípidos**

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

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

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

**Vacunas**

No se encuentran datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación o sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas a pacientes que reciben XELJANZ XR. Evite la administración de vacunas vivas concomitantemente con XELJANZ XR.

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

**General**

Al igual que con cualquier otro material indeformable, se debe tener precaución cuando se administre XELJANZ XR a los pacientes con estrechamiento gastrointestinal grave pre-existente (patológico o iatrogénico). Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados a la ingestión de otras drogas que utilizan una formulación de liberación extendida no deformable.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Toda la información provista en esta sección aplica tanto a XELJANZ como a XELJANZ XR, debido a que contienen el mismo ingrediente activo farmacéutico (tofacitinib)

ESV

-33749



**Inhibidores potentes del CYP3A4**

La exposición de tofacitinib se ve aumentada cuando XELJANZ XR se administra concomitantemente con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) (ver *Posología y Modo de Administración*).

**Inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores potentes CYP2C19**

La exposición de tofacitinib se ve aumentada cuando XELJANZ XR se administra concomitantemente con medicamentos que producen una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver *Posología y Modo de Administración y Figura 3*).

**Inductores potentes del CYP3A4**

La exposición de tofacitinib se ve disminuida cuando XELJANZ XR se administra concomitantemente con potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampina) (ver *Posología y Modo de Administración y Figura 3*).

**Fármacos inmunosupresores**

Existe un riesgo de inmunosupresión agregada cuando se XELJANZ XR se administra concomitantemente con medicamentos inmunosupresores potentes (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina). El uso combinado de múltiples dosis de XELJANZ XR con inmunosupresores potentes no se ha estudiado en la artritis reumatoidea. No se recomienda la administración de XELJANZ XR en combinación con DMARD biológicos o con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina.

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

Toda la información provista en esta sección aplica tanto a XELJANZ como a XELJANZ XR, debido a que contienen el mismo ingrediente activo farmacéutico (tofacitinib)

**Embarazo**

**Efectos teratogénicos:**

**Embarazo categoría C**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. XELJANZ XR debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Tofacitinib no ha demostrado ser feticida ni teratogénico en ratas y conejos cuando se administró 146 y 13 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés).

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos blandos, como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosquisis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día). En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocelo, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmía), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día).

ESV



**Efectos no teratogénicos:**

En un estudio perinatal y posnatal realizado en ratas, se observaron reducciones en el tamaño de la cría viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría a con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 50 mg/kg/día). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2 en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día).

**Lactancia**

Tofacitinib se excretó en la leche de ratas lactantes. No se sabe si tofacitinib se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna humana y al riesgo potencial de efectos adversos que implica para el lactante, deberá decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

**Uso pediátrico**

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

**Uso geriátrico**

De los 3315 pacientes que se registraron en los Estudios I a V, un total de 505 pacientes con artritis reumatoidea tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección sería entre las personas tratadas con XELJANZ de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratarla.

**Uso en diabéticos**

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

**Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada tratados con XELJANZ tuvieron niveles mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con XELJANZ con función hepática normal (*ver Farmacología Clínica*). Los niveles sanguíneos más elevados pueden incrementar el riesgo de algunas reacciones adversas, por lo tanto, la dosis recomendada es XELJANZ a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (*ver Posología y Modo de Administración*). No se ha estudiado tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, no se recomienda la administración de tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de XELJANZ XR en pacientes con un resultado positivo para el virus de la hepatitis B o serología del virus de la hepatitis C.

**Insuficiencia Renal**

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa tratados con XELJANZ tuvieron niveles sanguíneos mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con XELJANZ con función renal normal; por lo tanto, la dosis recomendada es XELJANZ 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (*ver Posología y Modo de Administración*). En los ensayos clínicos, no se evaluó XELJANZ en pacientes con artritis reumatoide con valores basales de depuración de creatinina (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault) menores a 40 mL/min. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Experiencia en estudios clínicos**

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse

-13149



directamente con los índices de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los estudios clínicos descriptos abajo fueron llevados a cabo usando XELJANZ. Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ XR es 11 mg una vez al día.

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

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

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

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

**Infecciones generales**

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

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

**Infecciones serias**

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

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

ESV

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

#### Tuberculosis

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informó tuberculosis en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día. Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 6 pacientes (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,5 (0,1, 0,9) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día.

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

#### Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

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

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

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

#### Tumores malignos

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

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

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

#### Anormalidades de laboratorio

##### Linfopenia

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





Los recuentos confirmados de linfocitos inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup> se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (*ver Advertencias y Precauciones*).

**Neutropenia**

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

No se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en ningún grupo de tratamiento.

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

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

**Elevación de enzimas hepáticas**

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

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

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

**Elevación de los Lípidos**

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

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

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

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

#### Elevaciones de la Creatinina sérica

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

#### Otras reacciones adversas

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD.

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día con o sin DMARD (0-3 meses) y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo

|   | XELJANZ<br>5 mg dos veces al<br>día | XELJANZ<br>10 mg dos veces<br>al día | Placebo            |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| <b>Término preferente</b>                         | <b>N = 1336 (%)</b>                 | <b>N = 1349 (%)</b>                  | <b>N = 809 (%)</b> |
| Diarrea   | 4,0                                 | 2,9                                  | 2,3                |
| Nasofaringitis                                    | 3,8                                 | 2,8                                  | 2,8                |
| Infección de las vías<br>respiratorias superiores | 4,5                                 | 3,8                                  | 3,3                |
| Dolor de cabeza                                   | 4,3                                 | 3,4                                  | 2,1                |
| Hipertensión                                      | 1,6                                 | 2,3                                  | 1,1                |

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

\*La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg diarios.

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia

Infecciones e infestaciones: Diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos del sistema nervioso: parestesia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal

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

Trastornos hepato biliares: esteatosis hepática

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

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

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

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

#### Experiencia Clínica en Pacientes sin Tratamiento con Metotrexato

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

ESV

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Signos, síntomas y resultados de laboratorio de sobredosis aguda en humanos  
No existe ninguna experiencia con sobredosis de XELJANZ XR.

#### **Tratamiento o manejo de la sobredosis**

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 elimina dentro de las 24 horas.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con XELJANZ XR. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea vigilado por signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que presentan reacciones adversas deben recibir tratamiento adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

### **CONSERVACIÓN**

Conservar Xeljanz XR entre 20° - 25°C.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

### **PRESENTACIONES**

XELJANZ XR se presenta en envases que contienen 14 y 30 comprimidos recubiertos  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.134

Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico.

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico.

País de procedencia: Puerto Rico.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: \_\_\_\_\_

LPD: 24/Feb/2016

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD\_Arg\_USPI\_24Feb2016\_v1

M. Cecilia Lezcano  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal  
Pfizer SRL

ESV



ORIGINAL

- 13149



Proyecto de Información para el paciente  
XELJANZ XR, Tofacitinib, Comprimidos recubiertos

Página 1 de 5

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

XELJANZ XR  
TOFACITINIB 11 MG  
Comprimidos recubiertos  
de liberación extendida

"CONSULTE A SU MÉDICO"

Venta bajo receta archivada

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

**Composición**

Cada comprimido recubierto de Xeljanz XR contiene: Tofacitinib (como citrato) 11 mg.

Excipientes: sorbitol, hidroxietilcelulosa, copovidona, estearato de magnesio, acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, opadry rosa, opacode negro.

**¿Qué es lo más importante que yo debería saber acerca de XELJANZ XR?**

XELJANZ XR puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:

**1. Infecciones serias:**

Xeljanz XR es un medicamento que afecta el sistema inmunitario.

Xeljanz XR puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones. Algunas personas pueden contraer infecciones serias mientras toman Xeljanz XR, como tuberculosis e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que se pueden esparcir por todo el organismo.

Algunas personas murieron debido a estas infecciones.

Su médico debe realizarle una prueba de detección de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz XR.

Su médico debe controlarlo atentamente para detectar signos y síntomas de infección por tuberculosis durante el tratamiento con Xeljanz XR.

No debe empezar a tomar Xeljanz XR si tiene algún tipo de infección salvo que su médico le diga que está bien que lo haga. Puede tener un riesgo mayor de presentar herpes zóster.

Antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz XR debe informarle a su médico si:

- Piensa que tiene una infección o tiene síntomas de infección, como

PFIZER S.R.L.  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

ESV



ORIGINAL

198 / 0



- Fiebre, sudoración, o escalofríos;
  - Dolor muscular;
  - Tos;
  - Falta de aliento;
  - Sangre en la flema;
  - Pérdida de peso;
  - Sensación de calor en la piel, enrojecimiento, dolor cutáneo o ampollas en el cuerpo;
  - Diarrea o dolor en el estómago;
  - Sensación de ardor al orinar o necesidad de orinar con más frecuencia de lo normal;
  - Sensación de mucho cansancio.
- 
- Está recibiendo tratamiento por una infección.
  - Contrae muchas infecciones o tiene infecciones que regresan continuamente.
  - Tiene diabetes, VIH o un sistema inmunitario débil. Las personas que padecen estas afecciones tienen más probabilidades de contraer infecciones.
  - Tiene tuberculosis, o ha estado en contacto directo con alguien que tiene tuberculosis.
  - Tiene o tuvo hepatitis B o C.

Después de iniciar el tratamiento con Xeljanz XR, llame a su médico de inmediato si tiene síntomas de infección. Xeljanz XR puede aumentar sus probabilidades de contraer infecciones o empeorar una infección que Ud. tenga.

2. **Cáncer y problemas del sistema inmunitario:** Xeljanz XR puede aumentar su riesgo de presentar ciertos tipos de cáncer al modificar la forma en que funciona su sistema inmunitario.
  - Los pacientes que toman Xeljanz XR pueden presentar linfoma y otros tipos de cáncer, como cáncer de piel. Debe informar a su médico si tuvo algún tipo de cáncer.
  - Algunas personas que tomaron Xeljanz XR con otros medicamentos indicados para evitar el rechazo de órgano después de un trasplante renal tuvieron problemas con el crecimiento descontrolado de glóbulos blancos (trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus Epstein Barr).
3. **Desgarro (proliferación) en el estómago o intestino.**
  - Debe informarle a su médico si tuvo diverticulosis (inflamación de partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o intestino. Algunas personas que toman Xeljanz XR pueden presentar desgarros en el estómago o el intestino. Esto sucede con mayor frecuencia en personas que también toman antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides o metotrexato.  
Debe informarle a su médico de inmediato si tiene fiebre y dolor en la zona del estómago que no desaparecen, y algún cambio en los hábitos intestinales.
4. **Cambios en determinados resultados de los análisis de laboratorio clínico.** Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de que empiece a recibir XELJANZ XR y mientras recibe XELJANZ XR a fin de controlar la aparición de los siguientes efectos secundarios:
  - Cambios en los recuentos de linfocitos. Los linfocitos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir y eliminar las infecciones.

**PFIZER B.R.L.**  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LEGAL

ESV



ORIGINAL

-18149



- Recuentos bajos de neutrófilos. Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir y eliminar las infecciones.
- Recuento bajo de glóbulos rojos. Esto podría significar que tiene anemia, que lo hace sentir débil y cansado.

Su médico debe controlar de manera rutinaria determinadas pruebas hepáticas.

No debe recibir XELJANZ XR si sus recuentos de linfocitos, neutrófilos o glóbulos rojos son demasiado bajos o si los valores de sus pruebas hepáticas son demasiado altos.

Su médico puede interrumpir su tratamiento con XELJANZ XR por un tiempo si es necesario debido a cambios en los resultados de estos análisis de sangre.

También podría tener cambios en otros análisis clínicos, como sus niveles de colesterol en sangre. Su médico debe realizarle análisis de sangre para controlar sus niveles de colesterol entre 4 y 8 semanas después de que haya empezado a recibir XELJANZ XR y luego, según sea necesario. Es importante tener niveles de colesterol normales para mantener la buena salud del corazón.

Consulte la sección EFECTOS INDESEABLES.

#### QUE ES XELJANZ XR Y PARA QUE SE UTILIZA

XELJANZ XR es un medicamento de venta bajo receta archivada utilizado para tratar adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa en quienes el metotrexato no fue eficaz.

Se desconoce si Xeljanz XR es seguro y eficaz en personas con hepatitis B o C.

XELJANZ XR no es apto para personas con problemas hepáticos graves. Se desconoce si Xeljanz XR es seguro y efectivo en niños.

#### ANTES DE USAR XELJANZ XR

Antes de comenzar a tomar XELJANZ XR, indique a su médico si:

- Tiene una infección. Consulte la sección EFECTOS INDESEABLES.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas renales.
- Tiene dolor en la zona del estómago (abdominal) o si le diagnosticaron diverticulitis o úlceras en el estómago o intestino.
- Ha tenido una reacción a tofacitinib o a alguno de los componentes de Xeljanz XR.
- Recibió una vacuna recientemente o tiene programado recibir una vacuna. Las personas que toman Xeljanz XR no deben recibir vacunas atenuadas.
- Las personas que toman Xeljanz XR pueden recibir vacunas no atenuadas.
- Tiene alguna otra afección.
- Piensa quedar embarazada o está embarazada. Se desconoce si XELJANZ XR puede causarle daño al feto.
- Piensa amantar o está en período de lactancia, Ud. y su médico deben decidir si tomará Xeljanz XR o amamantará. No debe hacer las dos cosas.
- Indique a su médico todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta bajo receta, los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. XELJANZ XR y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y provocar efectos secundarios.
- Debe informarle a su médico si usa los siguientes medicamentos, en particular:

PFIZER S.R.L.  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LEGAL

ESV



ORIGINAL

-13149



Proyecto de Información para el paciente  
XELJANZ XR, Tofacitinib, Comprimidos recubiertos

Página 4 de 5

- Cualquier otro medicamento para tratar la artritis reumatoidea. No debe tomar tocilizumab, etanercept, adalimumab, infliximab, rituximab, abatacept, anakinra, certolizumab, golimumab, azatioprina, ciclosporina ni otros medicamentos inmunosupresores mientras tome XELJANZ XR. Si toma Xeljanz XR con estos medicamentos, puede aumentar su riesgo de contraer infecciones.
- Medicamentos que afectan el funcionamiento de determinadas enzimas hepáticas. Consulte a su médico si no está seguro de que su medicamento sea uno de los anteriores.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico o al farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

#### COMO USAR XELJANZ XR

- Tome XELJANZ XR exactamente como se lo indique su médico.
- Tome XELJANZ XR una vez al día, con o sin alimentos.
- Ingiera los comprimidos de XELJANZ XR enteros e intactos. No deben triturarse, partirse ni masticarse.
- Cuando tome XELJANZ XR puede ver algo en las heces que parece un comprimido. Se trata del revestimiento vacío que queda después de que el organismo absorbe el medicamento.
- Si toma demasiado XELJANZ XR, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

#### EFFECTOS INDESEABLES

XELJANZ XR puede causar efectos secundarios serios, incluidos:

- Activación de la infección por el virus de la hepatitis B o C en personas que transportan el virus en la sangre. Si es portador del virus de la hepatitis B o C (virus que afectan el hígado), el virus se puede activar mientras usa XELJANZ XR. Su médico puede realizarle análisis de sangre antes de que empiece a tomar XELJANZ XR y durante el tratamiento con XELJANZ XR. Debe informar a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por el virus de la hepatitis B o C:
- Sensación de cansancio;
- Aspecto amarillento de la piel o los ojos;
- Poco apetito o falta de apetito;
- Vómitos;
- Heces color arcilla;
- Fiebre;
- Escalofríos;
- Malestar estomacal;
- Dolor muscular;
- Orina oscura;
- Erupción cutánea.

Los efectos secundarios comunes de XELJANZ XR incluyen:

Infecciones de las vías respiratorias altas (resfrío común, infecciones sinusales);

- Cefalea;
- Diarrea;
- Congestión nasal, dolor de garganta y goteo nasal (nasofaringitis)

**PFIZER S.R.L.**  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LEGAL

ESV



ORIGINAL



Proyecto de Información para el paciente  
XELJANZ XR, Tofacitinib, Comprimidos recubiertos

Página 5 de 5

Indique a su médico si presenta cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de XELJANZ XR. Para más información, pregunte a su médico.

**PRESENTACIONES**

XELJANZ XR se presenta en envases que contienen 14 o 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN**

Conservar entre 20 °C y 25 °C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento

**Información general sobre la administración segura y efectiva de XELJANZ XR.**

En ocasiones los medicamentos son recetados para otros fines que los indicados en el prospecto para el paciente. No consuma XELJANZ XR para una afección para la cual no fue recetado. No les dé XELJANZ XR a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.134

Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico.

Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico.

Procedencia: Puerto Rico.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: \_\_\_\_\_

LPD: 24/Feb/2016

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

**PFIZER S.R.L.**  
M. CECILIA LEZCANO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA LEGAL