



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2213-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 8 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-15321-17-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-15321-17-8 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 la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XELJANZ / TOFACITINIB y XELJANZ XR / TOFACITINIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION EXTENDIDA; TOFACITINIB (COMO CITRATO) 11 mg aprobada por Certificado N° 57.134.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XELJANZ / TOFACITINIB y XELJANZ XR / TOFACITINIB el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT para la concentración 5 mg y el documento IF-2018-05115177-APN-DERM-ANMAT para la concentración de 11 mg.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°57.134, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015321-17-8

CFP.

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.08 09:50:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

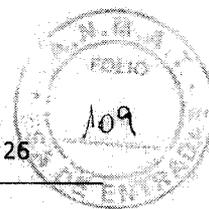
Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.08 09:50:55 -03'00'

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 1 de 26



XELJANZ
Tofacitinib
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de XELJANZ contiene:

Tofacitinib (como citrato)	5 mg
Celulosa microcristalina	122.615 mg
Lactosa monohidrato	61.307 mg
Croscarmelosa sódica	6.0 mg
Estearato de magnesio	2.0 mg
Opadry II blanco	6.0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: L04AA29

INDICACIONES

XELJANZ 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 en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

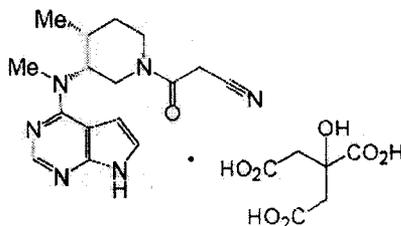
DESCRIPCIÓN

XELJANZ 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-piperidinapropanenitrilo, 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 C₁₆H₂₀N₆O•C₆H₈O₇. La estructura química del citrato de tofacitinib es:



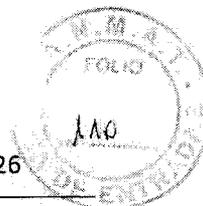
FFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 2 de 26



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 IC₅₀ 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, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 0,5 - 1 hora, la vida media de eliminación es ~3 horas y en el rango de dosis terapéutica se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 24 - 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración de dos veces al día.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de tofacitinib es del 74%. La administración concomitante de XELJANZ con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el AUC mientras que la C_{max} se vio reducida en un 32%. En los estudios clínicos, XELJANZ se administró sin importar las comidas.

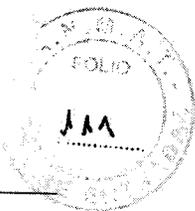
Distribución

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 α 1-ácido glicoproteína. Tofacitinib distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

M. CENILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT



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.

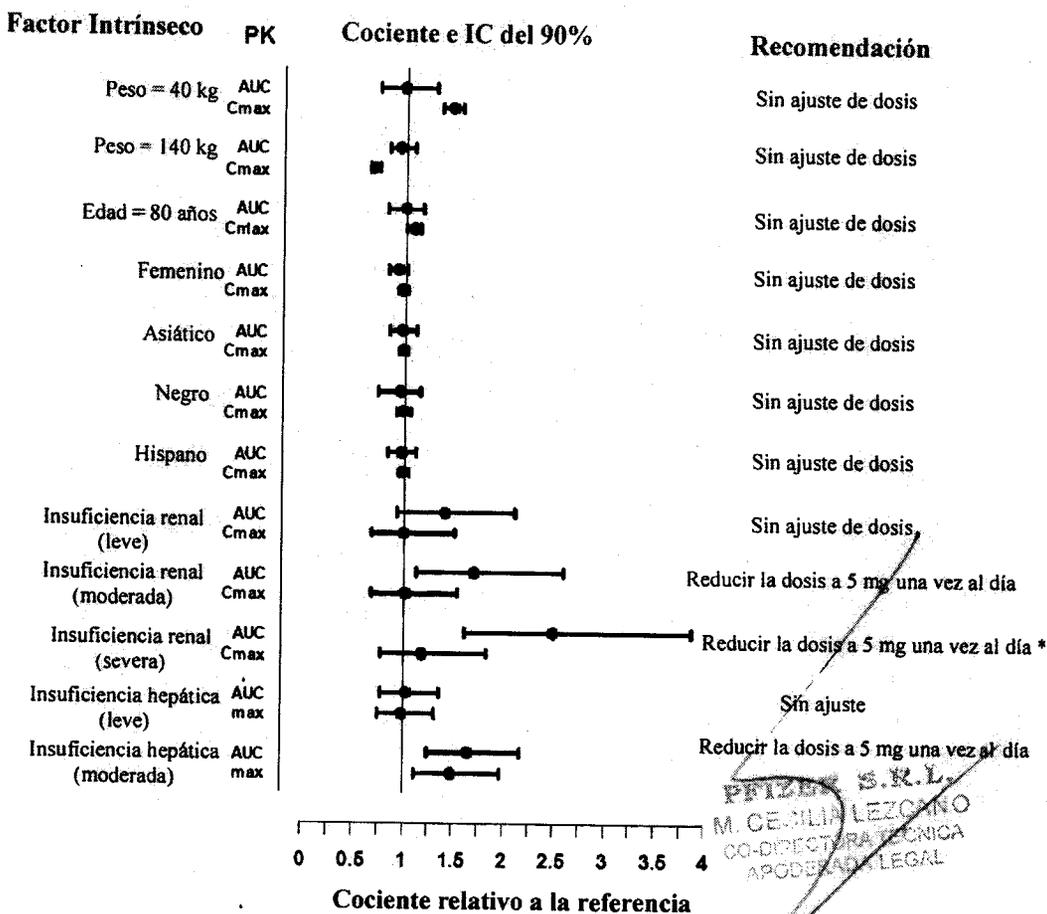
Farmacocinética en pacientes con artritis reumatoidea

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

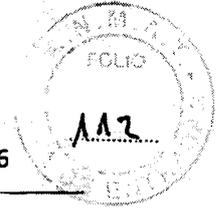
La Figura 1 indica el efecto de deterioro renal y hepático y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib.

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



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

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT



* 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 para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos

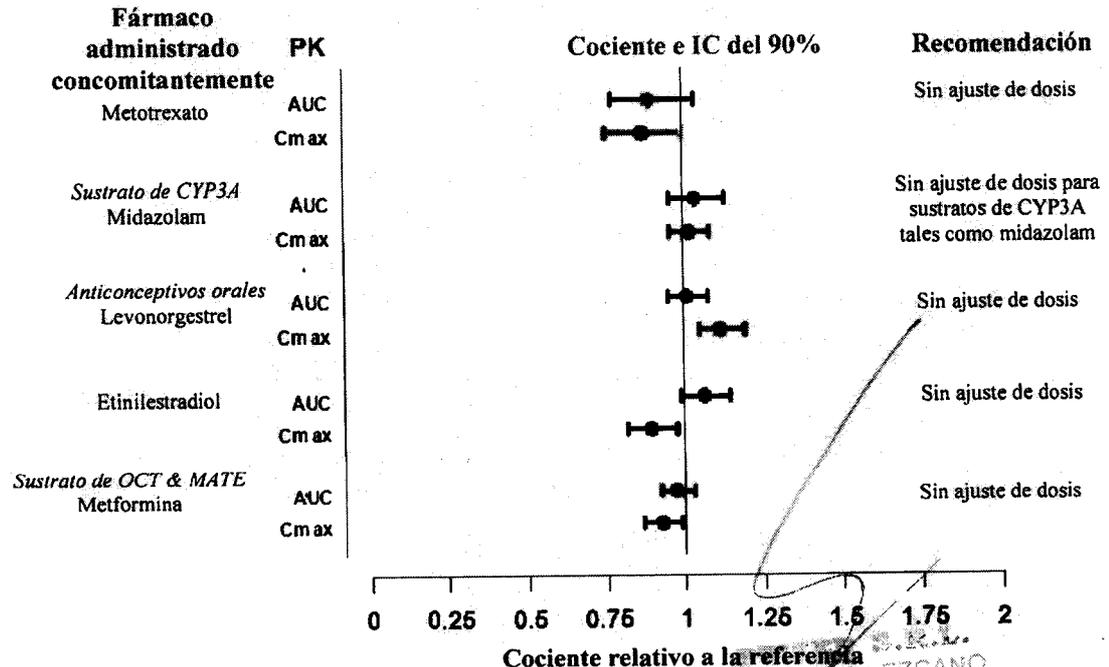
Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones superiores a 160 veces la C_{max} en estado estacionario de una 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 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 XELJANZ.

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



M. CE... LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
REGISTRADA LEGAL
IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

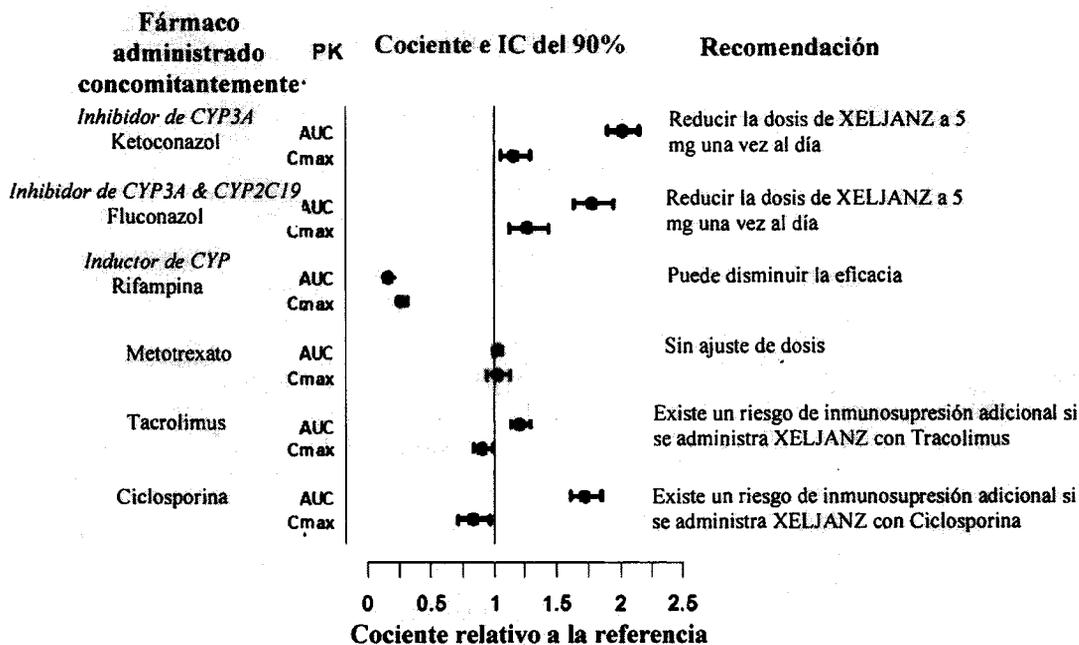


Nota: El grupo de referencia es la administración del medicamento concomitante como único agente;
OCT = transportador catiónico orgánico; MATE = multifármacos y extrusión de compuestos tóxico

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 XELJANZ con inhibidores o inductores de CYP.

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



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).

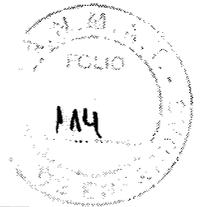
El potencial carcinogénico de tofacitinib fue evaluado en estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos rash2 de 6 meses de duración y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración. Tofacitinib, a niveles de exposición de aproximadamente 34 veces la MRHD (sobre una base de AUC en 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

M. G. ELIA LEZANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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 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.

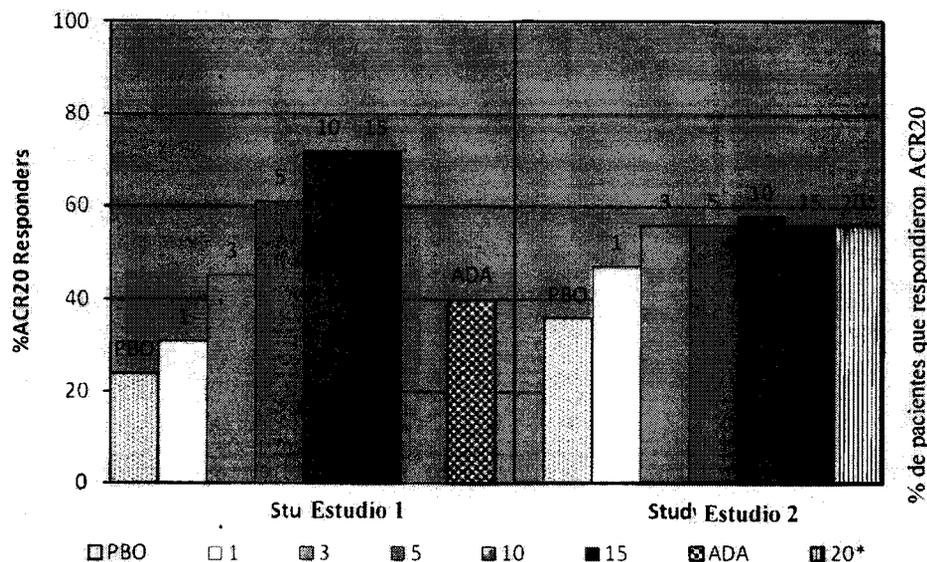
La Figura 4 indica los resultados de los pacientes tratados con XELJANZ que alcanzaron respuestas ACR20 en los Estudios 1 y 2. Aunque en el Estudio 1 se observó una relación de respuesta a la dosis, la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 no varió claramente entre las dosis de 10 mg y 15 mg. 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.

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

FRIZER S.A.S.
M. GEBILIA LIZCANO
COORDINADORA TÉCNICA
AFORMACIÓN LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



* 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 de base 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.

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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 ^a	Porcentaje de Pacientes								
	Monoterapia en pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológico o biológico ^c			Pacientes con una respuesta inadecuada a MTX ^d			Pacientes con una respuesta inadecuada a un inhibidor de TNF ^e		
	Estudio I			Estudio IV			Estudio V		
	PBO	XELJANZ 5 mg dos veces al día	XELJANZ 10 mg dos veces al día ^f	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX ^f	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX ^f
	122	243	245	160	321	316	132	133	134
ACR20									
Mes 3	26%	59%	65%	27%	55%	67%	24%	41%	48%
Mes 6	NA ^b	69%	70%	25%	50%	62%	NA	51%	54%
ACR50									

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

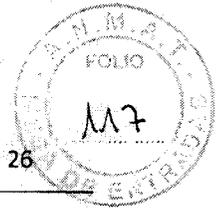


Tabla 8: Cambios radiográficos al Mes 6 y 12

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

^aSD= Desviación estándar

^bDiferencia entre cuadrados mínimos de XELJANZ menos placebo o MTX (IC 95%= intervalo de confianza del 95%)

^cLos datos del Mes 6 y Mes 12 son cambios medios del valor basal.

^dLa 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

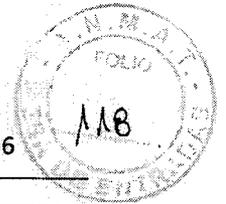
~~M. DE LA ROSA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO LEGAL~~

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 9 de 26



Mes 3	12%	31%	36%	8%	29%	37%	8%	26%	28%
Mes 6	NA	42%	46%	9%	32%	44%	NA	37%	30%
ACR70									
Mes 3	6%	15%	20%	3%	11%	17%	2%	14%	10%
Mes 6	NA	22%	29%	1%	14%	23%	NA	16%	16%

^a N es el número de pacientes tratados y aleatorizados.

^b 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.

^c respuesta inadecuada a por lo menos un DMARD (biológico o no biológico) por falta de eficacia o toxicidad.

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

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

^f 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).

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.

PRIZER S.A.S.
 M. CELILIA VEZCANO
 COORDINADORA TÉCNICA
 APROBADA LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

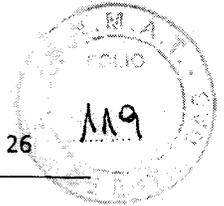


Tabla 7: Componentes de la Respuesta ACR al Mes 3

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

^aLos datos mostrados son la media (desviación estándar) en el Mes 3.

^bEscala visual analógica: 0 = mejor, 100 = peor.

^cÍndice 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.

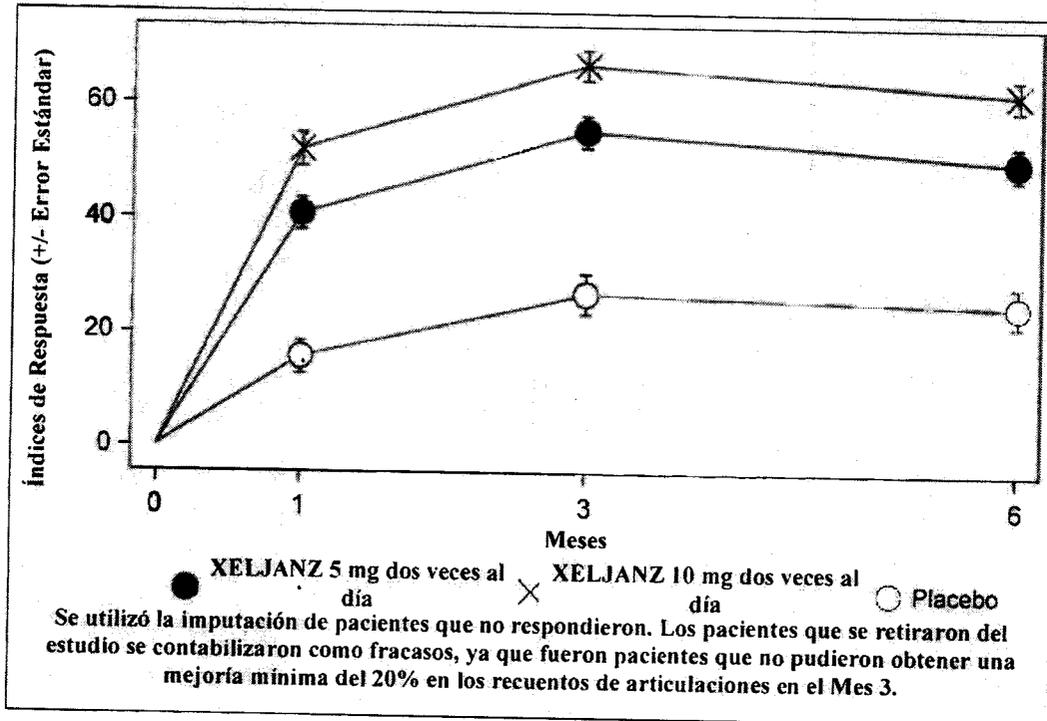
^dLa dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día.

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.

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

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

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.

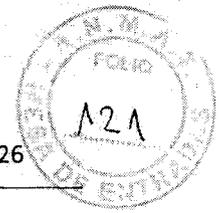
En el Estudio VI, la monoterapia con XELJANZ inhibió la progresión del daño estructural en comparación con MTX al Mes 6 y 12 como se muestra en la Tabla 8. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales.

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.

M. CECILIA TEZCANO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



XELJANZ 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 es 5 mg dos veces al día. XELJANZ se administra en forma oral con o sin alimentos.

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

Se recomienda que XELJANZ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos menor a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor a 1000 células/mm³ 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 si un paciente desarrolla una infección grave hasta que la infección esté controlada.

Modificaciones de la dosis debidas a Interacciones medicamentosas

La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día 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).

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

Modificaciones de la dosis en Pacientes con Deterioro Renal o Hepático

La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en pacientes:

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

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

Tabla 1: Ajustes de la dosis para linfopenia

Bajo recuento de leucocitos (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos mayor o igual a 500	Mantener la dosis
Recuento de linfocitos menor a 500	Suspender XELJANZ
(confirmado por repetición de la prueba)	

Tabla 2: Ajustes de la dosis para neutropenia

Bajo recuento absoluto de neutrófilos (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	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 absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000 Reiniciar el tratamiento con 5 mg de XELJANZ dos veces al día cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor a

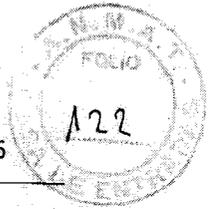
PRIZER S.R.L.
GANANO
TECNICA
LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 14 de 26



	1000
Recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Suspender XELJANZ

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 (Confirmado por prueba repetida)	Interrumpir la administración de XELJANZ hasta que se normalicen los valores de hemoglobina

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS Y TUMORES MALIGNOS

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con XELJANZ 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 hasta que se controle la infección.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Antes de usar XELJANZ y durante el tratamiento, realizar una prueba por tuberculosis latente y si es positiva, iniciar un tratamiento para la tuberculosis antes de XELJANZ.
- 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 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, 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).

TUMORES MALIGNOS

Se han observado linfoma y otros tumores malignos en pacientes tratados con XELJANZ. Se ha observado trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en un porcentaje elevado de pacientes con

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



trasplante renal tratados con XELJANZ 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, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se informaron con el uso de XELJANZ tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, *herpes zoster* multidermatómico, citomegalovirus, virus BK y listeriosis. 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 y coccidioidomicosis).

Evite administrar XELJANZ en pacientes con una infección grave activa, incluso infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de comenzarlo 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. Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista, o sepsis. Un paciente que presenta una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ 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.

También se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, o en aquellos que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a infecciones.

El riesgo de infección puede ser mayor con el aumento de los grados de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo individual de infección del paciente. Los criterios de discontinuación y monitorización de la linfopenia se discuten en Modificaciones de la dosis debidas a Infecciones Graves y Citopenias (ver Posología y Método de Administración).

Tuberculosis

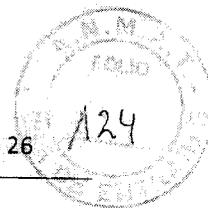
Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes y por lineamientos aplicables durante la administración de XELJANZ.

También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de XELJANZ 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.

LLD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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 antimicrobacteriana estándar antes de la administración de XELJANZ.

Reactivación viral

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 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. El riesgo de herpes zoster se incrementa en pacientes tratados con XELJANZ y parece ser mayor en pacientes tratados con XELJANZ en Japón y Corea.

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.

Se observaron otros tumores malignos en estudios clínicos y durante la postcomercialización, incluyendo pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

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 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

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 17 de 26



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/mm³ se asociaron con una aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³.

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/mm³) en comparación con el placebo.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (es decir, recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que presentan un ANC continuo de 500-1000 células/mm³, suspender la dosis de XELJANZ hasta que el ANC sea mayor o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con XELJANZ en pacientes que presentan un ANC inferior a 500 células/mm³.

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 en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dl). Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ 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 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.

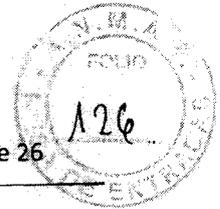
M. CECILIA LEZCANO
COORDINADORA TÉCNICA
MODELO LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 18 de 26



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

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

Evite la administración de vacunas vivas concomitantemente con XELJANZ. El intervalo entre las vacunas vivas y el inicio de la terapia con tofacitinib, debe estar de acuerdo con los lineamientos de vacunación, respecto a los agentes inmunosupresores.

Un paciente experimentó la diseminación de la cepa vacunal del virus de la varicela zoster, 16 días después de la vacunación con la vacuna viva atenuada (Zostavax) y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos sin infección por varicela y sin anticuerpos anti-varicela al inicio del estudio. Se suspendió tofacitinib y el paciente se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores potentes del CYP3A4

La exposición de tofacitinib se ve aumentada cuando XELJANZ 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 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 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 se administra concomitantemente con medicamentos inmunosupresores potentes (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina). El uso combinado de múltiples dosis de XELJANZ con inmunosupresores potentes no se ha estudiado en la artritis reumatoidea. No se recomienda la administración de XELJANZ en combinación con DMARD biológicos o con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

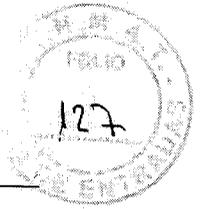
Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados con XELJANZ en mujeres embarazadas.

PRIZER S.R.L.
M. CECILIA LIZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

En base a estudios animales, XELJANZ tiene potencial de afectar el desarrollo del feto. Se ha observado efectos feticidas y teratogénicos en ratas y conejos cuando se administró tofacitinib durante la organogénesis con exposiciones múltiples de 146 y 13 veces respectivamente, la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (ver Datos). Además, en un estudio peri y postnatal en ratas, tofacitinib dio como resultado reducción en el tamaño de la camada viva, supervivencia postnatal y pesos de las crías, con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día.

Datos

Datos en humanos

En un programa de desarrollo clínico en artritis reumatoide, se reportaron defectos congénitos y abortos espontáneos.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). 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; esternosis; 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 dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocelo, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), 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 dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

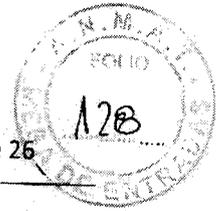
En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). 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 dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 20 de 26



Lactancia

No se sabe si tofacitinib se excreta en la leche materna humana. Además, no hay datos para evaluar los efectos de la droga en el lactante. Sin embargo, tofacitinib se excretó en la leche de ratas, en concentraciones más elevadas, que en el suero materno (ver Datos). Las mujeres no deben amamantar mientras son tratadas con XELJANZ. Deberá decidirse si interrumpir la lactancia o XELJANZ.

Datos

Datos en humanos

No existen estudios adecuados y bien controlados, sobre el uso de XELJANZ durante la lactancia.

Datos en animales

Después de la administración de tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones en la leche de tofacitinib en el tiempo, fueron paralelas a las del suero y fueron aproximadamente dos veces más altas en la leche en relación con el suero materno, en todos los puntos de tiempo medidos.

Hombres y mujeres con potencial de reproducción

Anticoncepción

Mujeres

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, se observó toxicidad embrionaria, incluyendo malformaciones (ver Uso en poblaciones específicas).

Las mujeres con potencial de reproducción deben ser advertidas de usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con XELJANZ y durante al menos 4 semanas después de la última dosis. Aconseje a las mujeres que se pongan en contacto con su médico si quedan embarazadas, o si se sospecha embarazo, durante el tratamiento con XELJANZ.

Infertilidad

Mujeres

En base a hallazgos en ratas, el tratamiento con XELJANZ puede llegar a reducir la fertilidad en mujeres con potencial de reproducción (ver Toxicología no clínica).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de XELJANZ 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 seria 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 en general; por lo tanto, se debe tener precaución, cuando se traten pacientes con diabetes.

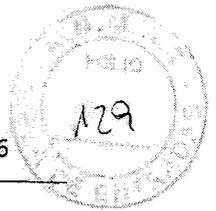
Insuficiencia hepática

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, se debe reducir la dosis de XELJANZ a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver *Posología y Modo de Administración*). No se ha estudiado XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, no se recomienda la administración de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

PRIZER S.R.L.
MIGUEL ALEZCANO
SECRETARÍA DE SALUD

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



No se ha estudiado la seguridad y eficacia de XELJANZ 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 de XELJANZ debe reducirse a 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 directamente con los índices de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces 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

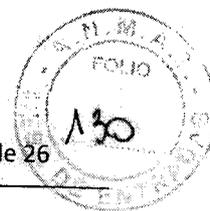
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 22 de 26



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.

Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de XELJANZ 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.

PFIZER S.R.L.

MARCELA LEZCANO

COORDINADORA TÉCNICA

REGISTRADA LEGAL

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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/mm³ 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/mm³ 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/mm³ 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/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

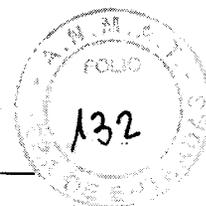
No hubo una relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

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

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT



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.

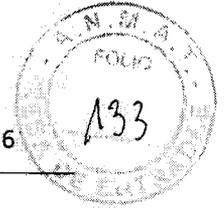
Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día con o sin DMARD (0-3 meses) y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo

PRIZE S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
SECRETARÍA DE SALUD
IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 25 de 26



	XELJANZ 5 mg dos veces al día	XELJANZ 10 mg dos veces al día*	Placebo
Término preferente	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
Diarrea	4,0	2,9	2,3
Nasofaringitis	3,8	2,8	2,8
Infección de las vías 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, enfermedad intersticial pulmonar (a veces fatal).

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos, síntomas y resultados de laboratorio de sobredosis aguda en humanos

No existe ninguna experiencia con sobredosis de XELJANZ.

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, sea eliminada dentro de las 24 horas.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con XELJANZ. 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

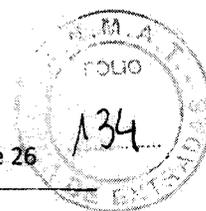
PRINCE S.R.L.
M. CECILIA LEON
COORDINADORA TÉCNICA
APM - ROLLA LEON

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos

Página 26 de 26



- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACIÓN

Conservar Xeljanz entre 20° - 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

PRESENTACIONES

XELJANZ se presenta en envases que contienen 60 comprimidos recubiertos.

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

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Acondicionado por: 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: 23/Ago/2017

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

En Uruguay:

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. – Cebollati 1474 of. 302 – Montevideo

TD: QF Laura Conti. Venta bajo receta profesional. Condiciones de almacenamiento:

Temperatura ambiente inferior a 30°C". En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT, Tel.: 1722

PFIZER S.R.L.
M. BERNALDEZCANO
COORDINADORA TÉCNICA
A. BERNALDEZCANO

IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05115258-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 30 de Enero de 2018

Referencia: 15321-17-8 prospectos 5mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.30 19:00:44 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.30 19:00:45 -03'00'

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

XELJANZ Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Página 1 de 28

XELJANZ XR TOFACITINIB 11 mg

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta bajo receta archivada

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

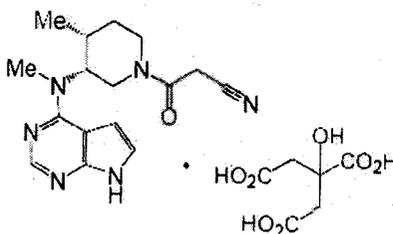
DESCRIPCIÓN

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 $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$. La estructura química del citrato de tofacitinib es:



IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

XELJANZ Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Página 2 de 28

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 IC₅₀ 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_{max} se vio aumentada en un 27% y el T_{max} 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 α 1-ácido glicoproteína. Tofacitinib distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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.

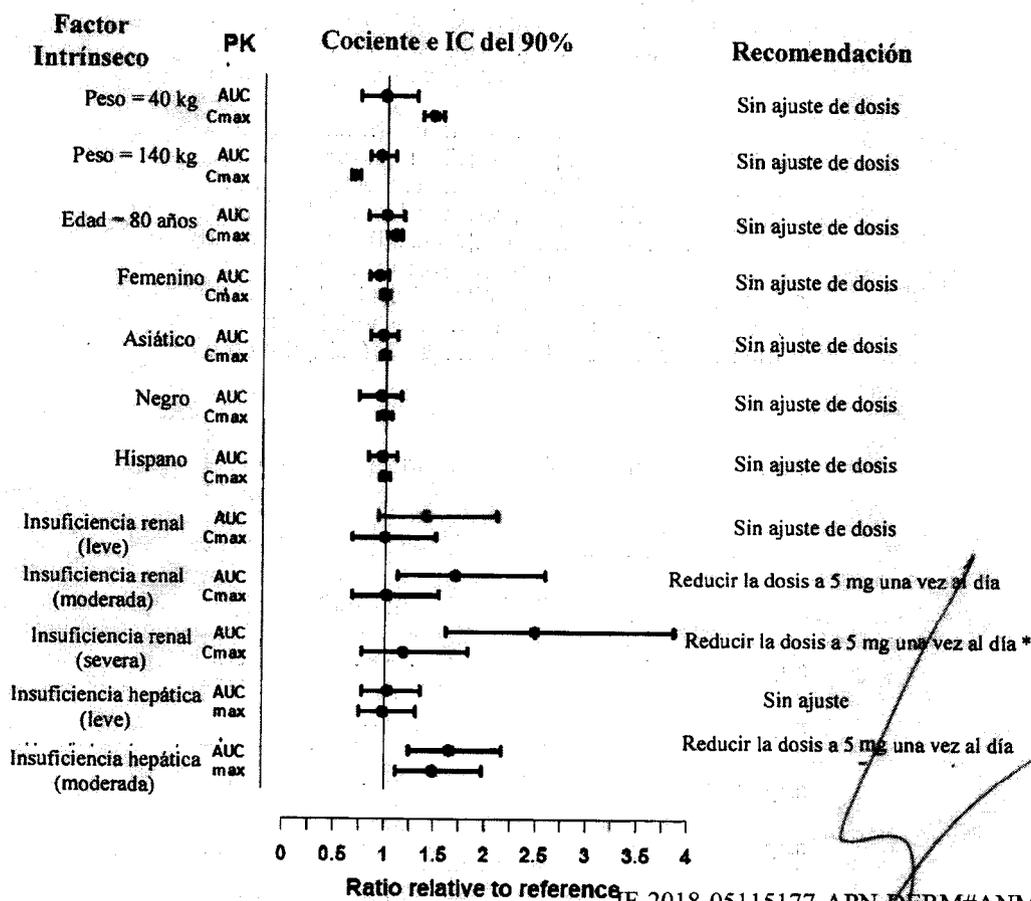
Farmacocinética en pacientes con artritis reumatoidea

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.

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



IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

XELJANZ Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Página 4 de 28

Cociente relativo a la referencia

* 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_{max} 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.

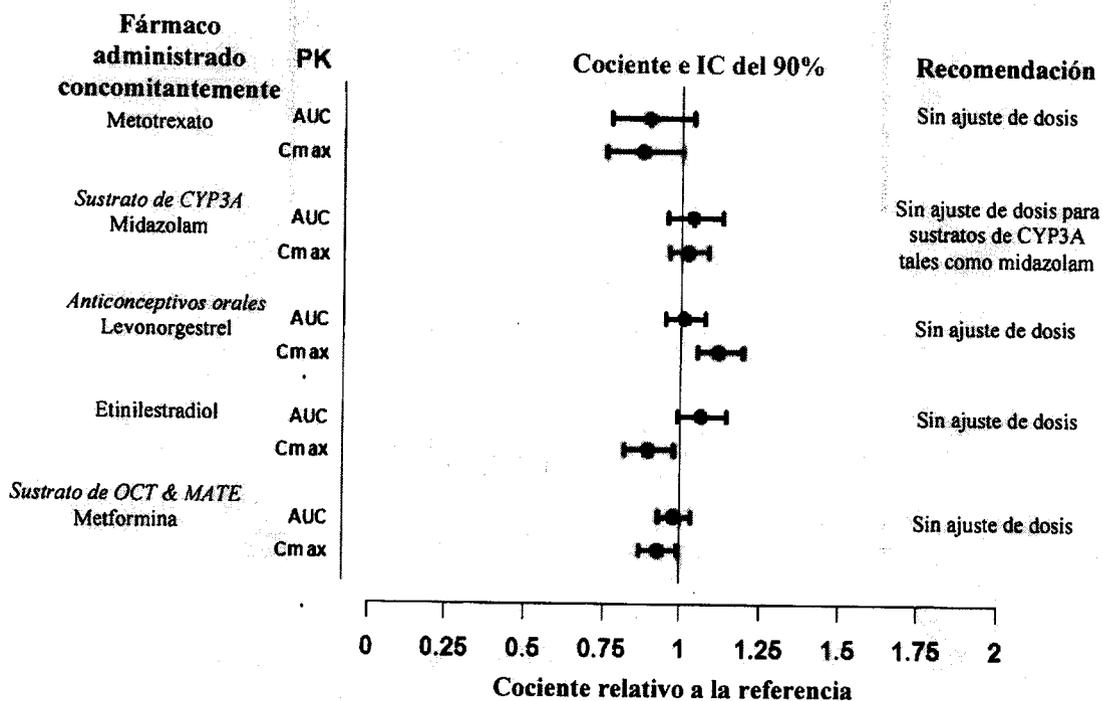
La Figura 2 indica las recomendaciones posológicas para fármacos administrados concomitantemente después de la administración de Tofacitinib

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

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Mania Cecilia Luciano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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

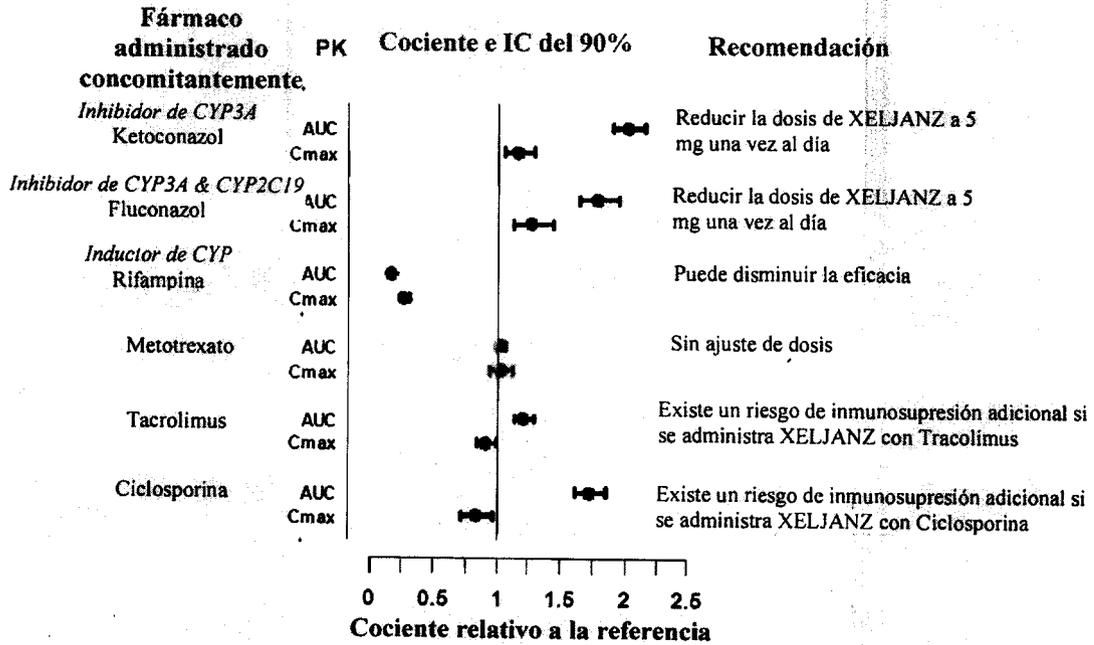
Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib

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

IF-2018-05115177-APN-DEDM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.



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 tofacitinib en niveles de aproximadamente 133

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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.

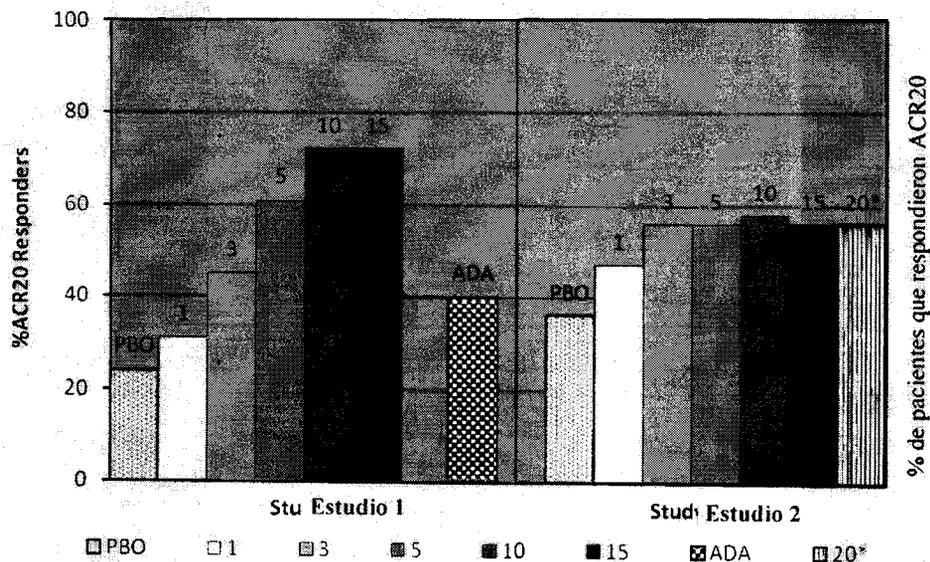
El Estudio 2 de Determinación de la Dosis fue un estudio de 6 meses de duración en que 507 pacientes con la artritis reumatoidea activa que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX como único agente recibieron uno de las 6 pautas posológicas de XELJANZ (20 mg una vez al día; 1, 3, 5, 10 ó 15 mg dos veces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

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

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.



* 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 reumatoide 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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lozano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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.

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 ^a	Porcentaje de Pacientes								
	Monoterapia en pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológico o biológico ^c			Pacientes con una respuesta inadecuada a MTX ^d			Pacientes con una respuesta inadecuada a un inhibidor de TNF ^e		
	Estudio I			Estudio IV			Estudio V		
	PBO	XELJANZ 5 mg dos veces al día	XELJANZ 10 mg dos veces al día ^f	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX ^f	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX ^f
	122	243	245	160	321	316	132	133	134

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L

ORIGINAL



ACR20									
Mes 3	26%	59%	65%	27%	55%	67%	24%	41%	48%
Mes 6	NA ^b	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%
ACR70									
Mes 3	6%	15%	20%	3%	11%	17%	2%	14%	10%
Mes 6	NA	22%	29%	1%	14%	23%	NA	16%	16%

^a N es el número de pacientes tratados y aleatorizados.

^b 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.

^c respuesta inadecuada a por lo menos un DMARD (biológico o no biológico) por falta de eficacia o toxicidad.

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

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

^f 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).

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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Tabla 7: Componentes de la Respuesta ACR al Mes 3

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

^aLos datos mostrados son la media (desviación estándar) en el Mes 3.

^bEscala visual analógica: 0 = mejor, 100 = peor.

^cÍndice 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.

^dLa 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.

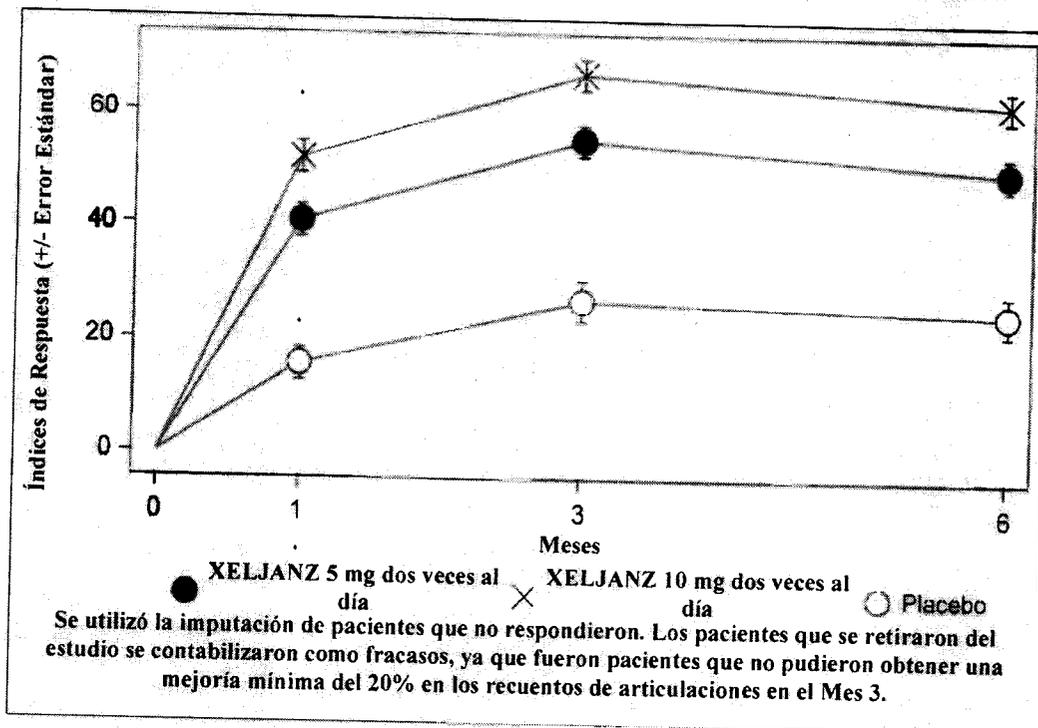
IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Tabla 8: Cambios radiográficos al Mes 6 y 12

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

^aSD= Desviación estándar

^bDiferencia entre cuadrados mínimos de XELJANZ menos placebo o MTX (IC 95%= intervalo de confianza del 95%)

^cLos datos del Mes 6 y Mes 12 son cambios medios del valor basal.

^dLa 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

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lazzano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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.

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/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor a 1000 células/mm³ 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 ³)	Recomendación
Recuento de linfocitos mayor o igual a 500	Mantener la dosis
Recuento de linfocitos menor a 500 (confirmado por repetición de la prueba)	Suspender XELJANZ XR

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Tabla 2: Ajustes de la dosis para neutropenia

Bajo recuento absoluto de neutrófilos (ver Advertencias y Precauciones)	
Valor de laboratorio (células/mm³)	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 absoluto de neutrófilos sea mayor a 1000 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 (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 (Confirmado por prueba repetida)	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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



- **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*)

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 XR. Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de XELJANZ XR incluyeron neumonía, celulitis, *Herpes zoster*, infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se informaron con el uso de XELJANZ XR tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, *Herpes zoster* multidermatómico, citomegalovirus, virus BK y listeriosis. 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 y coccidioidomicosis).

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 comenzarlo 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.

También se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, o en aquellos que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a infecciones.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



El riesgo de infección puede ser mayor con el aumento de los grados de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo individual de infección del paciente. Los criterios de discontinuación y monitorización de la linfopenia se discuten en Modificaciones de la dosis debidas a Infecciones Graves y Citopenias (ver Posología y Método de Administración).

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes y por lineamientos aplicables durante 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 antimicrobacteriana estándar antes de la administración de XELJANZ XR.

Reactivación viral

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 y Corea.

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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Aprobada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Se observaron otros tumores malignos en estudios clínicos y durante la postcomercialización, incluyendo pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

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^3 se asociaron con un 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^3). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ XR en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm^3 .

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 $2000 \text{ células/mm}^3$) 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 $1000 \text{ células/mm}^3$). Para los pacientes que presentan un ANC continuo de $500\text{-}1000 \text{ células/mm}^3$, suspender la dosis de XELJANZ XR hasta que el ANC sea mayor o igual a $1000 \text{ células/mm}^3$. No se recomienda el tratamiento con XELJANZ XR en pacientes que presentan un ANC inferior a 500 células/mm^3 .

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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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

Evite la administración de vacunas vivas concomitantemente con XELJANZ XR. El intervalo entre las vacunas vivas y el inicio de la terapia con tofacitinib, debe estar de acuerdo con los lineamientos de vacunación, respecto a los agentes inmunosupresores.

Un paciente experimentó la diseminación de la cepa vacunal del virus de la varicela zoster, 16 días después de la vacunación con la vacuna viva atenuada (Zostavax) y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos sin infección por varicela y sin anticuerpos anti-varicela al inicio del estudio. Se suspendió tofacitinib y el paciente se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

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 prolongada 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)

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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

Resumen de riesgos

No existen estudios adecuados y bien controlados con XELJANZ XR en mujeres embarazadas.

El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

En base a estudios animales, XELJANZ XR tiene potencial de afectar el desarrollo del feto. Se ha observado efectos fecundas y teratogénicos en ratas y conejos cuando se administró tofacitinib durante la organogénesis con exposiciones múltiples de 146 y 13 veces respectivamente, la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (ver Datos). Además, en un estudio peri y postnatal en ratas, tofacitinib dio como resultado reducción en el tamaño de la camada viva, supervivencia postnatal y pesos de las crías, con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día.

Datos

Datos en humanos

En un programa de desarrollo clínico en artritis reumatoide, se reportaron defectos congénitos y abortos espontáneos.

Datos en animales

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

XELJANZ Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Página 21 de 28

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). 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; esternosis; 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 dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), 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 dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). 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 dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

Lactancia

No se sabe si tofacitinib se excreta en la leche materna humana. Además, no hay datos para evaluar los efectos de la droga en el lactante. Sin embargo, tofacitinib se excretó en la leche de ratas, en concentraciones más elevadas, que en el suero materno (ver Datos). Las mujeres no deben amamantar mientras son tratadas con XELJANZ. Deberá decidirse si interrumpir la lactancia o XELJANZ.

Datos

Datos en humanos

No existen estudios adecuados y bien controlados, sobre el uso de XELJANZ durante la lactancia.

Datos en animales

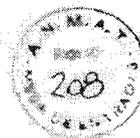
Después de la administración de tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones en la leche de tofacitinib en el tiempo, fueron paralelas a las del suero y fueron aproximadamente dos veces más altas en la leche en relación con el suero materno en todos los puntos de tiempo medidos.

Hombres y mujeres con potencial de reproducción

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Luciano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Anticoncepción

Mujeres

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, se observó toxicidad embriofetal, incluyendo malformaciones (ver Uso en poblaciones específicas).

Las mujeres con potencial de reproducción deben ser advertidas de usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con XELJANZ XR y durante al menos 4 semanas después de la última dosis. Aconseje a las mujeres que se pongan en contacto con su médico si quedan embarazadas, o si se sospecha embarazo, durante el tratamiento con XELJANZ XR.

Infertilidad

Mujeres

En base a hallazgos en ratas, el tratamiento con XELJANZ XR puede llegar a reducir la fertilidad en mujeres con potencial de reproducción (ver Toxicología no clínica).

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 seria 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 XR 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

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



pueden compararse 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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cécilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apostrada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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.

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 *Advertencias y Precauciones*).

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)

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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/mm³ 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/mm³ 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/mm³ 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/mm³ 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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



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 5 mg dos veces al día	XELJANZ 10 mg dos veces al día	Placebo
Término preferente	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
Diarrea	4,0	2,9	2,3
Nasofaringitis	3,8	2,8	2,8
Infección de las vías 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.

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Página 27 de 28

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, enfermedad intersticial pulmonar (a veces fatal)
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.

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, sea eliminada 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.

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

PRESENTACIONES

XELJANZ XR se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoyada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
XELJANZ Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Página 28 de 28

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

Elaborado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico
Acondicionado por: 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: 23/Ago/2017

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

En Uruguay: "Importa y representa en Uruguay: Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollati 1474 of. 302 - Montevideo - DT: QF Laura Conti. Venta bajo receta profesional. Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente inferior a 30°C". En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT, Tel.: 1722

IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05115177-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 30 de Enero de 2018

Referencia: 15321-17-8 prospectos 11mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.30 19:00:04 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.30 19:00:05 -03'00'