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

DISPOSICIÓN Nº 2776

BUENOS AIRES, 13 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003083-13-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto

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

DISPOSICIÓN Nº 2776

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN N° 2776

El interventor DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial XELJANZ y nombre/s genérico/s TOFACITINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por PFIZER S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

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

DISPOSICIÓN Nº 2776

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-003083-13-4

DISPOSICIÓN Nº: 2776

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 2776

Nombre comercial: XELJANZ

Nombre/s genérico/s: TOFACITINIB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH, PFIZER PHARMACEUTICALS LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MOOSWALDALLE 1, FREIBURG, ALEMANIA. 79090 – KM 1,9 ROAD 689, VEGA BAJA, PUERTO RICO 00693.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LORETO 2477, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País integrante del Anexo I del Decreto 150/92 en que se verifica el consumo: ESTADOS UNIDOS

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: XELJANZ.

Clasificación ATC: L04AA29.

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

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

Concentración/es: 5 mg DE TOFACITINIB (COMO CITRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 122.615 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 61.307 mg, OPADRY II BLANCO 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/AL Y FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 20ºC HASTA 25ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH. – PFIZER PHARMACEUTICALS LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MOOSWALDALLE 1, FREIBURG, ALEMANIA. 79090 – KM 1,9 ROAD 689, VEGA BAJA, PUERTO RICO 00693.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LORETO 2477, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País integrante del Anexo I del Decreto 150/92 en que se verifica el consumo: ESTADOS UNIDOS.

DISPOSICIÓN Nº: 2776

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 2776

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 361

PROYECTO DE RÓTULO

ENVASE PRIMARIO: BLISTER

XELJANZ

TOFACITINIB 5 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

LOTE

VENCIMIENTO

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADA FOLIO 002

PROYECTO DE RÓTULO

ENVASE PRIMARIO: FRASCO

XELJANZ
TOFACITINIB 5 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONSERVACIÓN:
Conservar entre 20° - 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN
Contenido 60 comprimidos recubiertos.

E.M.A.M.S. Certificado N° ....

Nota: El texto de este rótulo se repite para los envases 180 comprimidos recubiertos.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

2776

A.N.M.A.T. FOLIO 363 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO

ENVASE SECUNDARIO

XELJANZ

TOFACITINIB 5mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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

FÓRMULA:
Cada comprimido recubierto contiene: tofacitinib (como citrato) 5 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y opadry II blanco.

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN
Conservar entre 20° - 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCNACE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACIÓN
Envase que contiene 60 comprimidos recubiertos.

E.M.A.M.S. Certificado N°.....

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, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases 180 comprimidos recubiertos.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 365 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

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

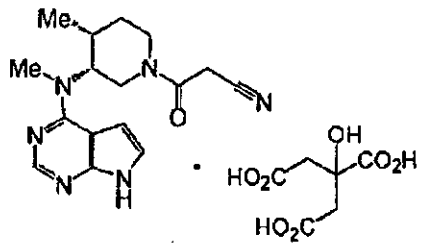
ACCIÓN TERAPÉUTICA
XELJANZ es la sal de citrato de tofacitinib, inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés).
Código ATC: L04AA29

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).
XELJANZ no debe utilizarse en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

CARACTERISTICAS 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-pirolo [2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-ß-oxo-1-piperidinapropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1) o, alternativamente, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidina-4-il)amino]piperidina-1-il]-3-oxopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).
Es soluble en agua.
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:

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

2776
A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADA FOLIO 366



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

2776
A.N.M.A.T. FOLIO 367 MESA DE ENTRADAS

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 α1-ácido glicoproteína. Tofacitinib distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

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

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%.

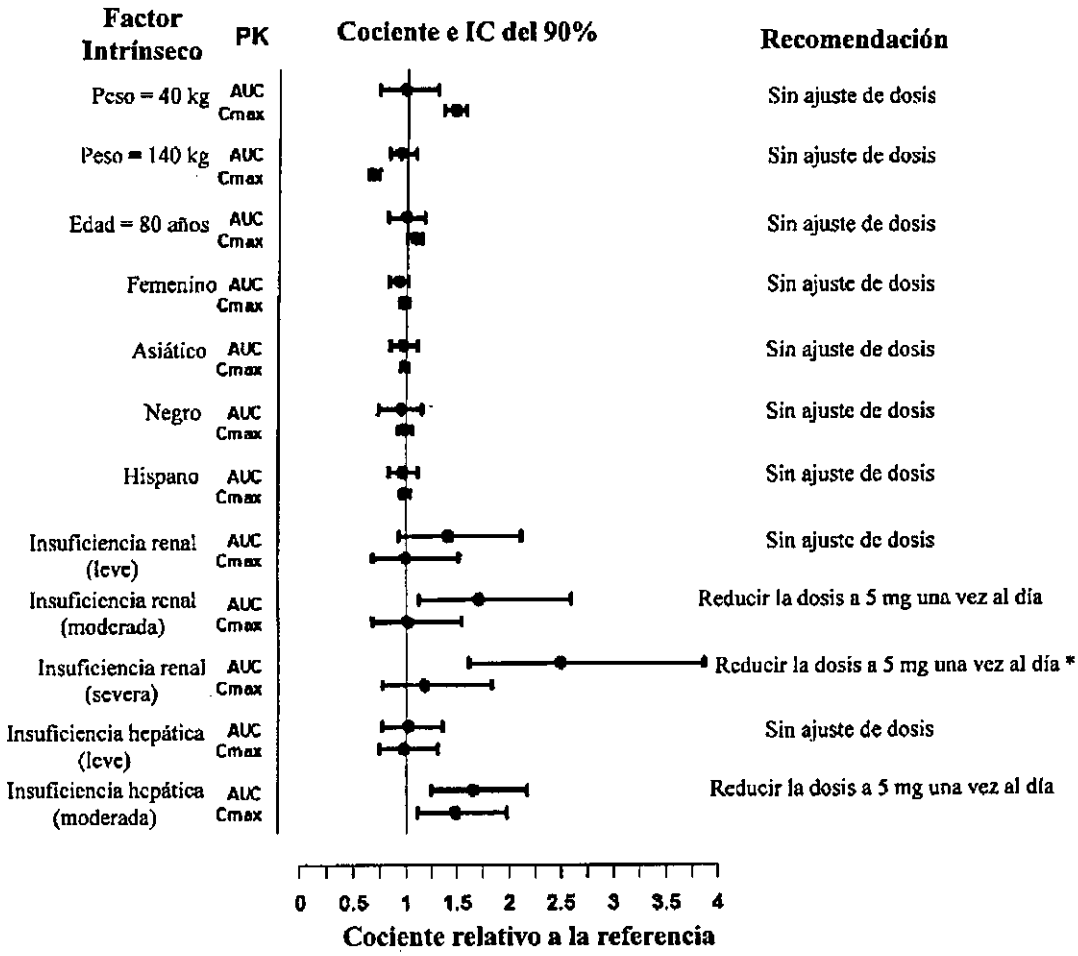
Poblaciones específicas
La Figura 1 indica el efecto de deterioro renal y hepático y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

2776

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADA FOLIO 368

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



VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 364 MESA DE ENTRADAS

* 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.

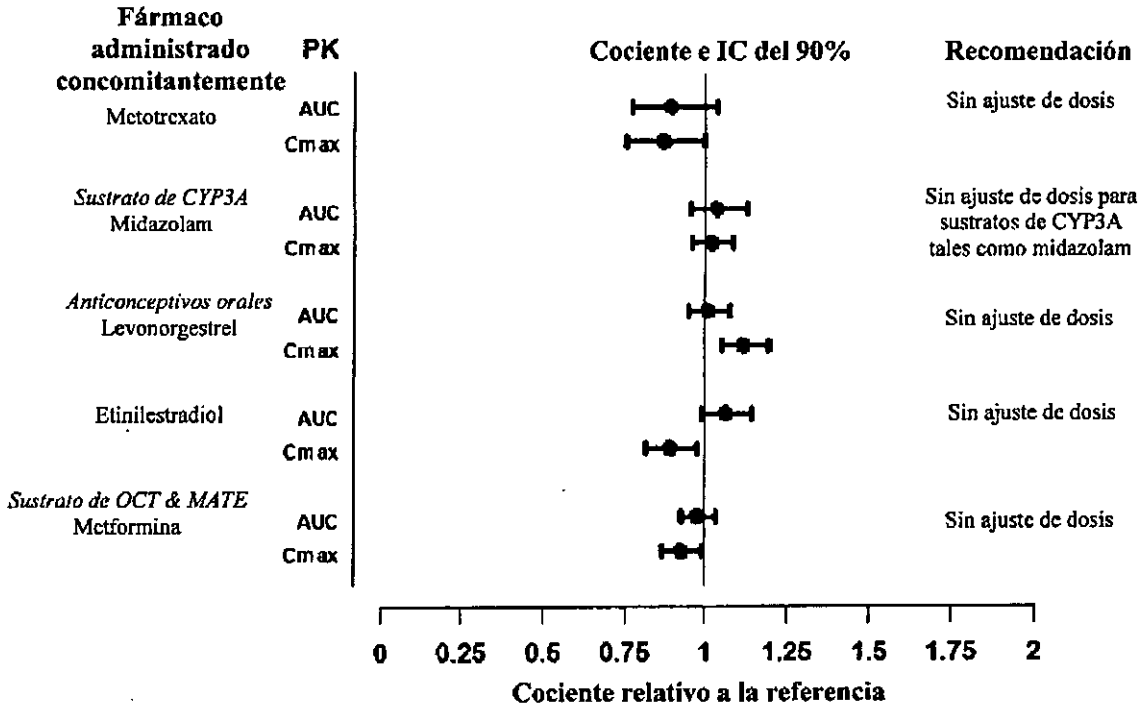
Interacciones medicamentosas
Potencial de XELJANZ para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos
Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones superiores a 185 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.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 370 MESA DE ENTRADAS

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



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

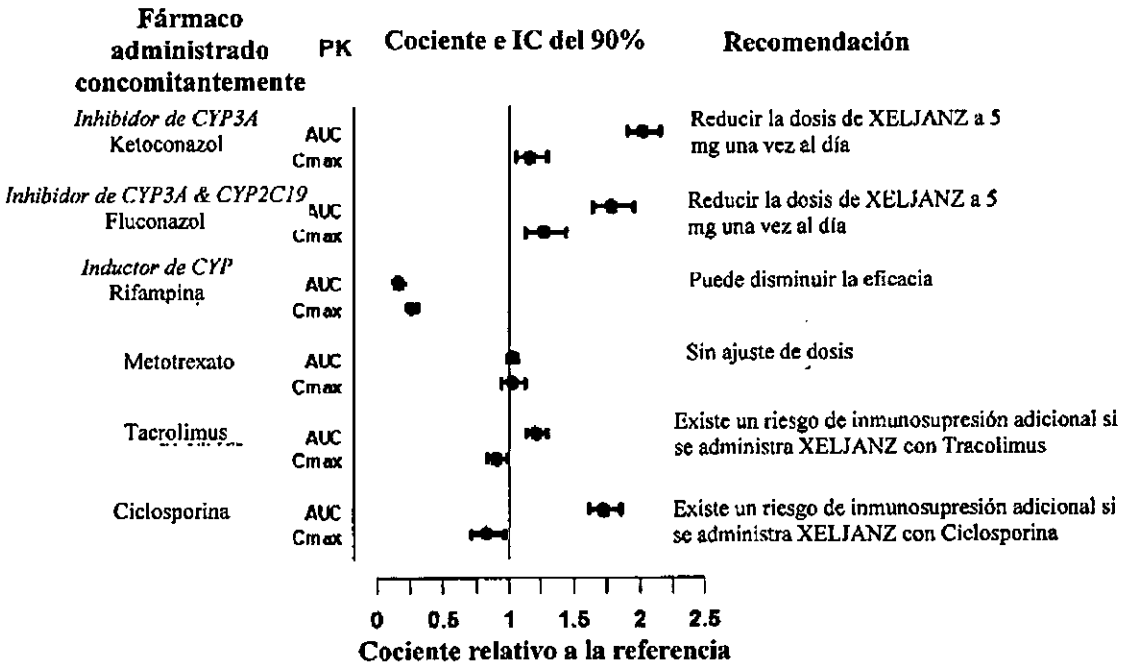
Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib
Debido a que tofacitinib se metaboliza por CYP3A4, es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 como único agente o P-glicoproteína alteren sustancialmente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

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

2776

A.N.M.A.T. FOLIO 34 MESA DE ENTRADAS

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 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.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 77 MESA DE ENTRADA

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.

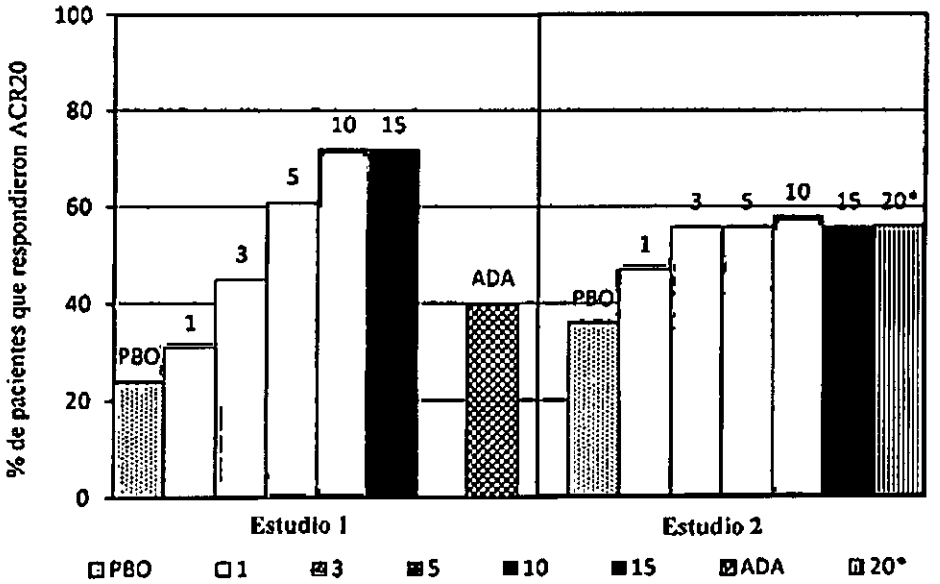
ESTUDIOS DE DETERMINACIÓN DE LA DOSIS

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. Además, hubo una menor proporción de pacientes que respondieron a la monoterapia de adalimumab en comparación con aquellos tratados con dosis de 3 mg de XELJANZ dos veces al día y mayores. 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.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 53 MESA DE ENTRADAS

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



* Posología de XELJANZ dos veces al día en mg, con excepción de 20 mg que es la dosis de una vez al día en mg.
PBO es placebo; ADA es 40 mg de adalimumab en inyección subcutánea semana por medio.

ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN

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

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

El Estudio III fue un estudio de 12 meses de duración realizado en 717 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a MTX. Los pacientes recibieron 5 ó 10 mg de

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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.
El Estudio IV es un estudio de 2 años de duración que se encuentra en curso 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 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 estúdio 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.

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 todos los estudios, 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.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

2776
A.N.M.A.T. FOLIO 375 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR

	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		
N[a]	PBO 122	XELJANZ 5 mg dos veces al día 243	XELJANZ 10 mg dos veces al día 245	PBO + MTX 160	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX 321	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX 316	PBO + MTX 132	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX 133	XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX 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									
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.

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).

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 376 MESA DE ENTRADAS

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** **160**	**XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX** **321**	**XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX** **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 Tabla 7 indica los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para el Estudio IV. Se observaron resultados similares en los Estudios I, II, III y IV.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 277 MESA DE ENTRADA

Tabla 7: Componentes de la Respuesta ACR a los 3 Meses

	Estudio IV					
	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX N=321		XELJANZ 10 mg dos veces al día + MTX N=316		Placebo + MTX N=160	
Componente (media) [a]	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)

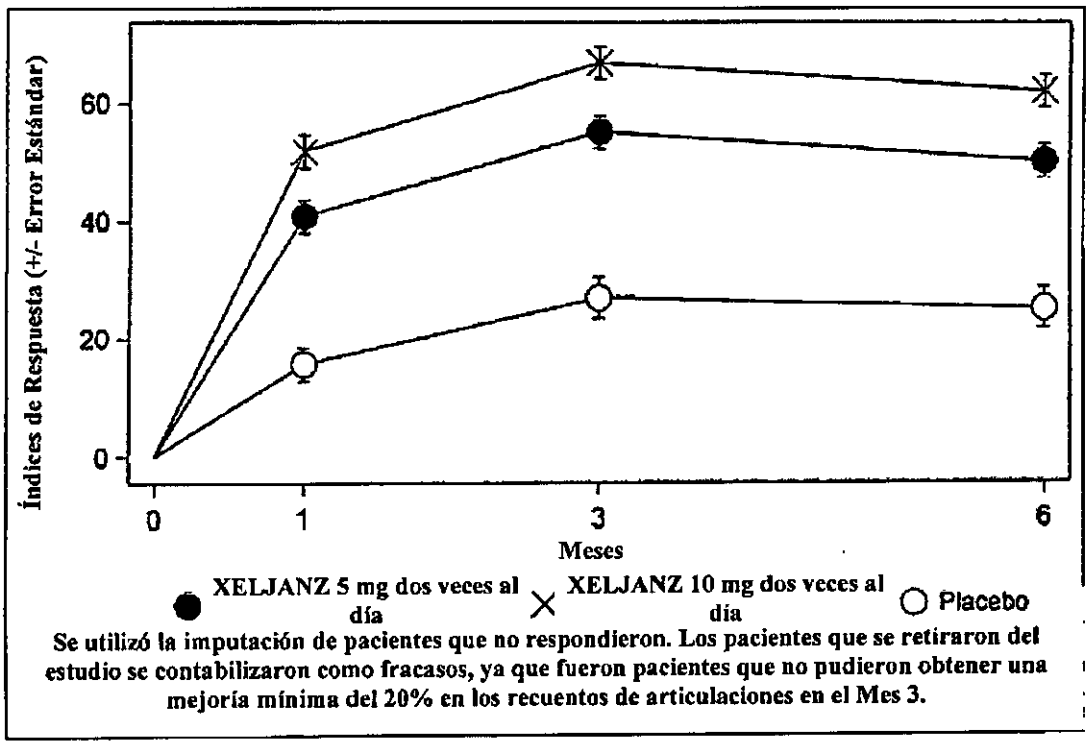
[a] Los datos mostrados son la media (desviación estándar) en el Mes 3.
[b] Escala visual analógica: 0 = mejor, 100 = peor.
[c] Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

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

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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



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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
XELJANZ se administra por vía oral con o sin alimentos.

Artritis reumatoidea
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.

- Se recomienda una interrupción de la dosis para el abordaje de linfopenia, neutropenia y anemia (*ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)*
- La dosis de XELJANZ debe reducirse a 5 mg una vez al día en los pacientes que presenten lo siguiente:
  - Insuficiencia renal moderada o severa

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 548 MESA DE ENTRADAS

- Insuficiencia hepática moderada
- 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).

Consideraciones generales para la administración

- XELJANZ no debe emplearse en pacientes con insuficiencia hepática severa.
- No se recomienda comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm^3, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) inferior a 1000 células/mm^3, o con niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl.
- La administración concomitante de XELJANZ con potentes inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir una falta o reducción de la respuesta clínica a XELJANZ.

Modificaciones de la dosis

Si un pacientes presenta una infección seria, se debe suspender el tratamiento con XELJANZ hasta que se controle la infección.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Tabla 1: Ajustes de la dosis para linfopenia

Bajo recuento de leucocitos (*ver Advertencias y Precauciones*)	
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

Tabla 2: Ajustes de la dosis para neutropenia

Bajo recuento absoluto de neutrófilos (*ver Advertencias y Precauciones*)	
Valor de laboratorio (células/mm^3)	**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 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	Interrumpir la administración de XELJANZ hasta que se normalicen los valores de hemoglobina

CONTRAINDICACIONES
No se han descripto contraindicaciones hasta el momento.
El uso de XELJANZ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Tofacitinib o a algún otro componente de XELJANZ.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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 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 e infección de las vías urinarias(*ver Reacciones Adversas*). Entre las infecciones oportunistas, se informaron con el uso de XELJANZ tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococcus, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zoster multidermatómico, citomegalovirus, y virus BK. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y generalmente recibían agentes inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.
También pueden ocurrir otras infecciones serias que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis, y listeriosis).

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

No se debe comenzar el tratamiento con XELJANZ en pacientes con una infección 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.

Tuberculosis
Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes de 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.
Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes cuyo resultado de la prueba por infección de tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento.
Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con terapia antimicobacteriana estándar antes de la administración de XELJANZ.

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.

Tumores malignos y trastorno linfoproliferativo
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

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

2776
A.N.M.A.T. FOLIO 382 MESA DE ENTRADAS

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.

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).*

Parámetros de laboratorio

Linfocitos
El tratamiento con XELJANZ se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio 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 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/mm^3). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ 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.

Neutrófilos
El tratamiento con XELJANZ se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm^3) 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/mm^3). Para los pacientes que presentan un ANC continuo de 500-1000 células/mm^3, suspender la dosis de XELJANZ hasta que el ANC sea mayor o igual a 1000 células/mm^3. No se recomienda el tratamiento con XELJANZ 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.

Hemoglobina
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.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 383

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.

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

Vacunas
No se encuentran datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación o sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas a pacientes que reciben XELJANZ. No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con XELJANZ.
Actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes sobre inmunización antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ.

Insuficiencia hepática
No se recomienda el tratamiento con XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática severa (*ver Reacciones Adversas y Uso en Poblaciones Específicas).*

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*).

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Fármacos inmunosupresores
Existe un riesgo de inmunosupresión agregada cuando se XELJANZ se administra concomitantemente con medicamentos inmunosupresores potentes (por ejemplo, azatioprina, tracolimus, ciclosporina). El uso combinado de múltiples dosis de XELJANZ con inmunosupresores potentes no se ha estudiado en la artritis reumatoidea.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Efectos teratogénicos:
Categoría C de embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. XELJANZ debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Tofacitinib no ha demostrado ser feticida ni teratogénico en ratas y conejos cuando se administró 146 y 13 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés).
En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos blandos como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosquisis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día). En el estudio de desarrollo embriofetal realizado en conejos, tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo una aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la MRHD (sobre una base de AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día).

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

Lactancia
Tofacinitib se excretó en la leche de ratas lactantes. No se sabe si tofacinitib se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna humana y al riesgo

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

potencial de efectos adversos que implica para el lactante, deberá decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

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

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

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de XELJANZ en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con un resultado positivo para el virus de la hepatitis B o serología del virus de la hepatitis C (*ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).*

Insuficiencia Renal
No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de XELJANZ se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (*ver Posología y Modo de Administración).* En los estudios clínicos, no se ha evaluado XELJANZ en pacientes con artritis reumatoidea con valores iniciales de depuración de creatinina (estimados por la ecuación de Cockroft-Gaut) menores a 40 ml/mn.

REACCIONES ADVERSAS
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.

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.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 586

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.

Experiencia en estudios clínicos
Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones serias (*ver Advertencias y Precauciones)*.
La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los meses 0 a 3 de exposición en los estudios controlados con placebo y doble ciego fue del 4% para los pacientes que recibieron XELJANZ y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales
Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, la frecuencia de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo placebo.
Las infecciones informadas con mayor frecuencia con XELJANZ fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, e infecciones de la vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones serias
Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 1 paciente (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibió placebo y en 11 pacientes (1,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1,1 (-0,4, 2,5) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.
Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0,1 (-1,3, 1,2) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día.
Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de XALJANZ incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias (*ver Reacciones Adversas)*.

Tuberculosis
Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informó tuberculosis en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día.
Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 6 pacientes (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,5 (0,1, 0,9) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día.
También se informaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de la exposición a XELJANZ antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) (*ver Advertencias y Precauciones)*.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 387 MESA DE ENTRADA

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)
Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día.
Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0,5, 0,5) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día.
La mediana de la exposición a XELJANZ antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) (*ver Advertencias y Precauciones.)*

Tumores malignos
Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron tumores malignos excluido NMSC en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,3 (-0,1, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.
Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron tumores malignos excluido NMSC en 5 pacientes (0,4 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en 7 pacientes (0,6 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,2 (-0,4, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ dos veces al día. Uno de estos tumores malignos fue un caso de linfoma que tuvo lugar durante el período de 0 a 12 meses en un paciente tratado con 10 mg de XELJANZ dos veces al día.
Los tipos de tumores malignos más frecuentes, incluso los tumores malignos observados durante la extensión a largo plazo, fueron cáncer de pulmón y de mama, seguido por cáncer gástrico, colorrectal, de células renales, de próstata, linfoma, y melanoma maligno (*ver Advertencias y Precauciones).*

Pruebas de laboratorio
Linfocitos
En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm^3 tuvieron lugar en 0,04% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 10 mg de XELJANZ dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.
Los recuentos confirmados de linfocitos inferiores a 500 células/mm^3 se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (*ver Advertencias y Precauciones).*

Neutrófilos
En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm^3 tuvieron lugar en 0,07% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 10 mg de XELJANZ dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.
No se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm^3 en ningún grupo de tratamiento.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

277
A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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*).

Pruebas 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.

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.

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

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 389

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			

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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación
Trastornos psiquiátricos: insomnio
Trastornos del sistema nervioso: parestesia
Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal
Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas
Trastornos hepatobiliares: 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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga, edema periférico.

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

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 390

Tratamiento o manejo de la sobredosis
Los datos farmacocinéticos de una dosis única de hasta 100 mg inclusive en voluntarios sanos indican que se espera que más del 95% de la dosis administrada se elimina dentro de las 24 horas.
No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con XELJANZ. 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 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 y 180 comprimidos recubiertos.

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

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, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: _____
LPD: 06/Nov/2012

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

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003083-13-4

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2776, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por PFIZER S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: XELJANZ

Nombre/s genérico/s: TOFACITINIB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH, PFIZER PHARMACEUTICALS LLC.

Domicilio de los establécimientos elaboradores: MOOSWALDALLE 1, FREIBURG, ALEMANIA. 79090 – KM 1,9 ROAD 689, VEGA BAJA, PUERTO RICO OO693.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LORETO 2477, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País integrante del Anexo I del Decreto 150/92 en que se verifica el consumo: ESTADOS UNIDOS

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: XELJANZ.

Clasificación ATC: L04AA29.

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

Concentración/es: 5 mg DE TOFACITINIB (COMO CITRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 122.615 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 61.307 mg, OPADRY II BLANCO 6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/AL Y FRASCO DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 20ºC HASTA 25ºC.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH. – PFIZER PHARMACEUTICALS LLC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: MOOSWALDALLE 1, FREIBURG, ALEMANIA. 79090 – KM 1,9 ROAD 689, VEGA BAJA, PUERTO RICO OO693.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: VIRREY LORETO 2477, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País integrante del Anexo I del Decreto 150/92 en que se verifica el consumo: ESTADOS UNIDOS.

Se extiende a PFIZER S.R.L. el Certificado Nº 57134, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 13 MAY 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 2776