

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información que se necesita para usar XELJANZ/  
XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral con seguridad y eficacia. Vea la Información Completa para la  
Prescripción de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

XELJANZ® (tofacitinib) tabletas para uso oral

XELJANZ® XR (tofacitinib) tabletas de liberación prolongada para uso oral

XELJANZ® (tofacitinib) en Solución Oral

Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2012

### ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, MALIGNIDAD, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES (ECAM) Y TROMBOSIS

Vea toda la información para la prescripción para conocer la advertencia completa que aparece  
en el recuadro.

- Aumento en el riesgo de infecciones graves bacterianas, fúngicas, virales y oportunistas que culminaron en hospitalización o muerte, incluida tuberculosis (TB). Interrumpa el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral de ocurrir infecciones graves hasta tanto la infección esté controlada. Haga una prueba para TB latente antes y durante la terapia; trate la TB latente antes del uso. Monitoree a todos los pacientes por la posibilidad de TB activa durante el tratamiento, aun en pacientes con una prueba negativa inicial de TB latente. (5.1)
- Incidencia más alta de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte cardiovascular súbita con XELJANZ vs. bloqueadores del TNF en pacientes con artritis reumatoide (AR). (5.2)
- Han ocurrido malignidades en pacientes tratados con XELJANZ. Incidencias más altas de linfoma y cánceres de pulmón con XELJANZ vs. bloqueadores del TNF en pacientes con AR. (5.3)
- Incidencia más alta de ECAM (que se define como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y derrame cerebral) con XELJANZ vs. bloqueadores del TNF en pacientes con AR. (5.4)
- Se ha producido trombosis en pacientes tratados con XELJANZ. Aumento en la incidencia de embolia pulmonar, trombosis venosa y arterial con XELJANZ vs. bloqueadores del TNF en pacientes con AR. (5.5)

## CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Recuadro de Advertencia	12/2021
Indicaciones y Uso (1)	12/2021
Dosis y Administración (2.2)	12/2021
Advertencias y Precauciones (5.2)	12/2021
Advertencias y Precauciones (5.3)	12/2021
Advertencias y Precauciones (5.4)	12/2021
Advertencias y Precauciones (5.5)	12/2021

## INDICACIONES Y USO

XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, es un inhibidor de cinasa de Janus (JAK, por sus siglas en inglés) indicado para:

- **Artritis Reumatoide:** XELJANZ/XELJANZ XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.
  - *Limitaciones de Uso:* No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con los DMARD biológicos o inmunosupresores potentes, como azatioprina y ciclosporina. (1.1)
- **Artritis Psoriásica:** XELJANZ/XELJANZ XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.
  - *Limitaciones de Uso:* No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con DMARD biológicos ni con inmunosupresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina. (1.2)
- **Espondilitis Anquilosante:** XELJANZ/XELJANZ XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.
  - *Limitaciones de Uso:* No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR o en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes, como azatioprina y ciclosporina. (1.3)
- **Colitis Ulcerosa:** XELJANZ/XELJANZ XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a severa (CU) que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.
  - *Limitaciones de Uso:* No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con terapias biológicas para la CU o con inmunosupresores potentes, como azatioprina y ciclosporina. (1.4)
- **Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular:** XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (pcJIA, por sus siglas en inglés) en pacientes de 2 años o mayores que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.
  - *Limitaciones de Uso:* No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes, como azatioprina y ciclosporina. (1.5)

## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### Instrucciones para la Administración

- XELJANZ XR (tofacitinib en tabletas de liberación prolongada) no es intercambiable ni sustituible con XELJANZ en Solución Oral (2.1)
- Los cambios entre XELJANZ y XELJANZ XR deben llevarlos a cabo el profesional de la salud. (2.1)
- No inicie XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral con un recuento de linfocitos absoluto <500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento de neutrófilos absoluto (ANC, por sus siglas en inglés) <1000 células/mm<sup>3</sup> o una hemoglobina <9 g/dL. (2.1)

## Dosis Recomendada

### Artritis Reumatoide

- XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR 11 mg una vez al día. (2.2)
- La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa o insuficiencia hepática moderada es XELJANZ 5 mg una vez al día. (2, 8.7, 8.8)

### Artritis Psoriásica (en combinación con DMARD no biológicos)

- XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR 11 mg una vez al día. (2.2)
- La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa o insuficiencia hepática moderada es XELJANZ 5 mg una vez al día. (2, 8.7, 8.8)

### Espondilitis Anquilosante

- XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR 11 mg una vez al día. (2.2)
- La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa o insuficiencia hepática moderada es XELJANZ 5 mg una vez al día. (2, 8.7, 8.8)

### Colitis Ulcerosa

- Inducción: XELJANZ 10 mg dos veces al día o XELJANZ XR 22 mg una vez al día durante 8 semanas; evalúe a los pacientes y transicione a la terapia de mantenimiento dependiendo de la respuesta terapéutica. De ser necesario, continúe la dosis de 10 mg de XELJANZ dos veces al día o 22 mg de XELJANZ XR una vez al día durante un máximo de 16 semanas. Descontinúe la dosis de 10 mg de XELJANZ dos veces al día o 22 mg de XELJANZ XR una vez al día después de 16 semanas de no alcanzar un beneficio terapéutico adecuado. (2.3)
- Mantenimiento: XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR 11 mg una vez al día. En pacientes que han perdido respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, puede considerarse la administración de 10 mg de XELJANZ dos veces al día o 22 mg de XELJANZ XR una vez al día y limitarse a la duración más corta posible, tomando cuidadosamente en consideración los beneficios y los riesgos para ese paciente en específico. Use la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta. (2.3)
- Es necesario hacer un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa o insuficiencia hepática moderada: vea la información para la prescripción completa. (2.3)

### Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

- XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral 5 mg dos veces al día o su equivalente a base de peso dos veces al día. (2.4)
- Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa o insuficiencia hepática moderada: vea la información para la prescripción completa. (2.4)

## Ajuste de Dosis

- Vea la Información Completa para la prescripción para los ajustes en la dosis por indicación para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4; en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa o insuficiencia hepática moderada y en pacientes con linfopenia, neutropenia o anemia. (2.2, 2.3, 8.7, 8.8)
- El uso de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con insuficiencia hepática severa no está recomendado en ningún tipo de población de paciente. (2.2, 2.3, 2.4, 8.8)

## FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Tabletas de XELJANZ: 5 mg, 10 mg de tofacitinib (3)

Tabletas de XELJANZ XR: 11 mg, 22 mg de tofacitinib (3)

XELJANZ en Solución Oral: 1 mg/mL de tofacitinib (3)

## CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Infecciones Graves:** Evite el uso de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral durante una infección grave activa, incluidas las infecciones localizadas. (5.1)
- **Perforaciones Gastrointestinales:** Use con precaución en pacientes que pueden tener un mayor riesgo. (5.6)
- **Monitoreo de Laboratorio:** Se recomienda debido a cambios potenciales en los linfocitos, los neutrófilos, la hemoglobina, las enzimas hepáticas y los lípidos. (5.8)
- **Inmunizaciones:** Vacunas de microorganismos vivos atenuados: Evite el uso con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. (5.9)

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes son:

- **Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante:** Informadas durante los primeros 3 meses en estudios clínicos controlados con placebo de artritis reumatoide y que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con monoterapia de XELJANZ o en combinación con DMARD: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea y dolor de cabeza. (6.1)
- **Colitis Ulcerosa:** Informadas en ≥5% de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de XELJANZ y en ≥1% mayor que las informadas en pacientes que recibieron placebo ya sea en ensayos clínicos de inducción o mantenimiento: nasofaringitis, niveles de colesterol elevados, dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, aumento de creatinfosfocinasa en la sangre, erupción, diarrea y herpes zóster. (6.1)
- **Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular:** Consecuente con las reacciones adversas comunes informadas en pacientes adultos con artritis reumatoide. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Pfizer, Inc al 1-800-438-1985 o comuníquese con la Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA, por sus siglas en inglés) llamando al 1-800-FDA-1088 o a través de [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

## INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

Vea la información completa para la prescripción para las interacciones entre medicamentos relevantes. (2, 7)

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

**Lactancia:** Aconseje a no lactar. (8.2)

Vea el número 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado: 1/2022

## INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, MALIGNIDAD, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES Y TROMBOSIS

#### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Artritis Reumatoide
- 1.2 Artritis Psoriásica
- 1.3 Espondilitis Anquilosante
- 1.4 Colitis Ulcerosa
- 1.5 Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

#### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones Importantes para la Administración
- 2.2 Dosis Recomendada en Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante
- 2.3 Dosis Recomendada en Colitis Ulcerosa
- 2.4 Dosis Recomendada en Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

#### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones Graves
- 5.2 Mortalidad
- 5.3 Malignidad y Trastornos Linfoproliferativos
- 5.4 Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores
- 5.5 Trombosis
- 5.6 Perforaciones Gastrointestinales
- 5.7 Hipersensibilidad
- 5.8 Anomalías de Laboratorio
- 5.9 Vacunas
- 5.10 Riesgo de Obstrucción Gastrointestinal con una Formulación de Liberación Prolongada no deformable, como XELJANZ XR

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
- 6.2 Experiencia Poscomercialización

#### 7 INTERACCIÓN ENTRE MEDICAMENTOS

#### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Potencial Reproductivo en Hembras y Machos
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Uso en Diabéticos
- 8.7 Insuficiencia Renal
- 8.8 Insuficiencia Hepática

#### 10 SOBREDOSIS

#### 11 DESCRIPCIÓN

#### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

#### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Artritis Reumatoide
- 14.2 Artritis Psoriásica
- 14.3 Espondilitis Anquilosante
- 14.4 Colitis Ulcerosa
- 14.5 Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular
- 14.6 Estudio de Seguridad

#### 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

#### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la Información Completa para la Prescripción no se enumeran.

## INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

### ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES, MORTALIDAD, MALIGNIDAD, EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES Y TROMBOSIS

#### INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con XELJANZ/XELJANZ XR XELJANZ en Solución Oral tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden resultar en hospitalización o muerte [vea *Advertencias y Precauciones (5.1), Reacciones Adversas (6.1)*]. La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban tomando concurrentemente inmunosupresores tales como metotrexato o corticosteroides.

Si se produce una infección grave, interrumpa XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral hasta que se haya controlado la infección.

Las infecciones informadas son:

- Tuberculosis activa, la cual puede estar presente con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Los pacientes deben hacerse una prueba de tuberculosis latente antes de tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y durante la terapia. Debe iniciarse el tratamiento para la infección latente antes de tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.
- Infecciones micóticas invasivas, incluidas la criptococosis y la pneumocistosis. Los pacientes con infecciones micóticas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.
- Infecciones bacterianas, virales y de otro tipo, incluido herpes zóster, debidas a patógenos oportunistas.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral deben considerarse detenidamente antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente. Debe monitorearse a los pacientes para ver si se producen signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, incluido el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron negativo para infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

#### MORTALIDAD

En un estudio amplio, aleatorizado, de seguridad poscomercialización en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular que comparó 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día con bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), se observó una incidencia más alta de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte cardiovascular súbita, con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día [vea *Advertencias y Precauciones (5.2)*]. No se recomienda una dosis de 10 mg de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral dos veces al día (o 22 mg de XELJANZ XR una vez al día) para el tratamiento de AR o APs [vea *Dosis y Administración (2.2)*].

#### MALIGNIDADES

Han ocurrido malignidades, incluidos linfomas y tumores sólidos, en pacientes tratados con XELJANZ y otros inhibidores de la cinasa de Janus usados para tratar padecimientos inflamatorios. En pacientes con AR, se observó una incidencia más alta de malignidades (excluido NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con los bloqueadores del TNF [vea *Advertencias y Precauciones (5.3)*]. Se observaron linfomas y cánceres de pulmón con una incidencia más alta en pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día en pacientes con AR en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. Los pacientes que fuman actualmente o han fumado en el pasado corren un aumento de riesgo adicional.

Se ha observado el trastorno linfoproliferativo postransplante asociado con el virus de Epstein Barr con una incidencia más alta en pacientes de trasplante renal tratados con XELJANZ y medicamentos inmunosupresores concomitantes [vea *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

#### EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES

Los pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día tuvieron una incidencia más alta de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) (que se define como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y derrame cerebral), en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. Los pacientes que fuman en la actualidad o han fumado en el pasado corren un riesgo mayor adicional. Descontinúe XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes que han sufrido infarto del miocardio o derrame cerebral [vea *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

#### TROMBOSIS

Se ha producido trombosis, incluidas embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis arterial en pacientes tratados con XELJANZ y otros inhibidores de la cinasa de Janus usados para tratar enfermedades inflamatorias. Muchos de estos eventos fueron graves y causaron la muerte. Se observó un aumento en la incidencia de estos eventos en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con los bloqueadores del TNF. Debe evitarse XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes en riesgo. Descontinúe XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y evalúe con prontitud a pacientes con síntomas de trombosis [vea *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

#### 1 INDICACIONES Y USO

##### 1.1 Artritis Reumatoide

XELJANZ/XELJANZ XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.

- Limitaciones de Uso: No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) biológicos ni con inmunosupresores potentes, como la azatioprina y la ciclosporina.

##### 1.2 Artritis Psoriásica

XELJANZ/XELJANZ XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.

- Limitaciones de Uso: No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con DMARD biológicos ni con inmunosupresores potentes como la azatioprina y la ciclosporina.

##### 1.3 Espondilitis Anquilosante

XELJANZ/XELJANZ XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.

- Limitaciones de Uso: No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes, como azatioprina y ciclosporina.

##### 1.4 Colitis Ulcerosa

XELJANZ/XELJANZ XR está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a severa con una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con terapias biológicas para la CU o con inmunosupresores potentes, como azatioprina y la ciclosporina.

##### 1.5 Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (pcJIA) en pacientes de 2 años o mayores que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF.

- Limitaciones de Uso: No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes, como azatioprina y ciclosporina.

#### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

##### 2.1 Instrucciones Importantes para la Administración

- XELJANZ XR (tofacitinib en tabletas de liberación prolongada) no es intercambiable ni sustituible con XELJANZ en Solución Oral.
- Los cambios entre XELJANZ y XELJANZ XR deben llevarlos a cabo el profesional de la salud [vea *Dosis y Administración (2.2)*].
- XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral no debe iniciarse en pacientes con recuento de linfocitos absoluto menor de 500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento de neutrófilos absoluto (ANC) menor de 1000 células/mm<sup>3</sup> o niveles de hemoglobina menores de 9 g/dL.
- Se recomienda interrumpir la dosis para manejar la linfopenia, la neutropenia y la anemia [vea *Advertencias y Precauciones (5.8), Reacciones Adversas (6.1)*].
- Se debe interrumpir el uso de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral si el paciente desarrolla una infección grave hasta tanto la infección esté controlada [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral se toma con o sin alimentos [vea *Farmacología Clínica (12.3)*].
- Las tabletas de XELJANZ XR se tragan enteras e intactas. No las triture, parta ni mastique.

## 2.2 Dosis Recomendada en Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante

La Tabla 1 muestra la dosis diaria de adultos recomendada de XELJANZ y XELJANZ XR y los ajustes en dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4, en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (incluido, pero sin limitarse a pacientes con insuficiencia severa que reciben hemodiálisis) o insuficiencia hepática moderada, con linfopenia, neutropenia o anemia.

**Tabla 1: Dosis Recomendada de XELJANZ y XELJANZ XR en Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica<sup>1</sup> y Espondilitis Anquilosante**

	XELJANZ tableta	XELJANZ XR tableta de liberación prolongada
Pacientes adultos	5 mg dos veces al día	11 mg una vez al día
Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej., cetoconazol) o</li> <li>un inhibidor moderado de CYP3A4 con un inhibidor potente de CYP2C19 (p.ej., fluconazol) [vea Interacciones entre Medicamentos (7)]</li> </ul>	Reducir a XELJANZ 5 mg una vez al día	
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>insuficiencia renal moderada o severa [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]</li> <li>insuficiencia hepática moderada [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.8)]*</li> </ul>	Reducir a XELJANZ 5 mg una vez al día	
	En pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de la sesión de diálisis los días de la diálisis. De recibir una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomiendan dosis suplementarias después de la diálisis.	
Pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm <sup>3</sup> , confirmado por repetición de prueba	Descontinuar la dosificación.	
Pacientes con ANC de 500 a 1000 células/mm <sup>3</sup>	Interrumpir la dosificación. Cuando el ANC sea mayor de 1000, continuar con 5 mg dos veces al día.	Interrumpir la dosificación. Cuando el ANC sea mayor de 1000, continuar con 11 mg una vez al día.
Pacientes con ANC menor de 500 células/mm <sup>3</sup>	Descontinuar la dosificación.	
Pacientes con hemoglobina menor de 8 g/dL o una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpir la dosificación hasta tanto los valores de hemoglobina se hayan normalizado.	

<sup>1</sup> XELJANZ/XELJANZ XR puede usarse en monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos en artritis reumatoide. La eficacia de XELJANZ/XELJANZ XR en monoterapia no se ha estudiado en artritis psoriásica.

\* No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en pacientes con insuficiencia hepática severa.

### Cambiar de tabletas de XELJANZ a tabletas de Liberación Prolongada de XELJANZ XR

Los pacientes tratados con las tabletas de XELJANZ de 5 mg dos veces al día pueden cambiar a las tabletas de liberación prolongada de XELJANZ XR de 11 mg una vez al día después de la última dosis de XELJANZ de 5 mg.

### 2.3 Dosis Recomendada en Colitis Ulcerosa

La Tabla 2 muestra la dosis diaria de adultos recomendada de XELJANZ/XELJANZ XR y los ajustes en dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4, con insuficiencia renal moderada o severa (incluido, pero sin limitarse a pacientes con insuficiencia severa que reciben hemodiálisis) o insuficiencia hepática moderada, con linfopenia, neutropenia o anemia.

**Tabla 2: Dosis Recomendada de XELJANZ/XELJANZ XR en Pacientes con CU**

	XELJANZ tableta	XELJANZ tableta de liberación prolongada
Pacientes adultos	<b>Inducción:</b> 10 mg dos veces al día durante al menos 8 semanas [vea Estudios Clínicos (14.4)]; evalúe a los pacientes y transición a la terapia de mantenimiento dependiendo de la respuesta terapéutica. De ser necesario, continúe la dosis de 10 mg dos veces al día durante un máximo de 16 semanas. Descontinúe la dosis de 10 mg dos veces al día después de 16 semanas si no se logra una respuesta terapéutica adecuada. <b>Mantenimiento:</b> 5 mg dos veces al día. En pacientes que han perdido respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, puede considerarse la dosis de 10 mg dos veces al día y limitarse a la duración más corta posible, tomando cuidadosamente en consideración los beneficios y los riesgos para ese paciente en específico. Use la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.	<b>Inducción:</b> 22 mg una vez al día durante al menos 8 semanas; evalúe a los pacientes y transición a la terapia de mantenimiento dependiendo de la respuesta terapéutica. De ser necesario, continúe la dosis de 22 mg una vez al día durante un máximo de 16 semanas. Descontinúe la dosis de 22 mg una vez al día después de 16 semanas si no se logra una respuesta terapéutica adecuada. <b>Mantenimiento:</b> 11 mg una vez al día. En pacientes que han perdido respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, puede considerarse la dosis de 22 mg una vez al día y limitarse a la duración más corta posible, tomando cuidadosamente en consideración los beneficios y los riesgos para ese paciente en específico. Use la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.
Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej., cetoconazol), o</li> <li>un inhibidor moderado de CYP3A4 con un inhibidor potente de CYP2C19 (p.ej., fluconazol) [vea Interacciones entre Medicamentos (7)]</li> </ul>	Si se toman 10 mg dos veces al día, reducir a 5 mg dos veces al día. Si se toman 5 mg dos veces al día, reducir a 5 mg una vez al día.	Si se toman 22 mg una vez al día, reducir a 11 mg una vez al día. Si se toman 11 mg una vez al día, reducir a XELJANZ 5 mg una vez al día.
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>insuficiencia renal moderada o severa [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]</li> <li>insuficiencia hepática moderada [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.8)]*</li> </ul>	Si se toman 10 mg dos veces al día, reducir a 5 mg dos veces al día. Si se toman 5 mg dos veces al día, reducir a 5 mg una vez al día.	Si se toman 22 mg una vez al día, reducir a 11 mg una vez al día. Si se toman 11 mg una vez al día, reducir a XELJANZ 5 mg una vez al día.
	En pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de la sesión de diálisis los días de la diálisis. De recibir una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomiendan dosis suplementarias en pacientes después de la diálisis.	
Pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm <sup>3</sup> , confirmado por repetición de prueba	Descontinuar la dosificación.	

**Tabla 2: Dosis Recomendada de XELJANZ/XELJANZ XR en Pacientes con CU (continuación)**

	XELJANZ tableta	XELJANZ tableta de liberación prolongada
Pacientes con un ANC de 500 a 1000 células/mm <sup>3</sup>	Si se toman 10 mg dos veces al día, reducir a 5 mg dos veces al día. Cuando el ANC sea mayor de 1000, aumentar a 10 mg dos veces al día basado en la respuesta clínica. Si se toman 5 mg dos veces al día, interrumpir la dosificación. Cuando el ANC sea mayor de 1000, continúe con 5 mg dos veces al día.	Si se toman 22 mg una vez al día, reducir a 11 mg una vez al día. Cuando el ANC sea mayor de 1000, aumentar a 22 mg una vez al día basado en la respuesta clínica. Si se toman 11 mg una vez al día, interrumpir la dosificación. Cuando el ANC sea mayor de 1000, continuar con 11 mg una vez al día.
Pacientes con un ANC menor de 500 células/mm <sup>3</sup>	Descontinuar la dosificación.	
Pacientes con una hemoglobina menor de 8 g/dL o una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpir la dosificación hasta tanto los valores de hemoglobina se hayan normalizado.	

\* No se recomienda el uso de XELJANZ/XELJANZ XR en pacientes con insuficiencia hepática severa.

### Cambiar de Tablet de XELJANZ a Tablet de Liberación Prolongada de XELJANZ XR

Los pacientes tratados con tabletas de 5 mg de XELJANZ dos veces al día pueden cambiar a tabletas de liberación prolongada de 11 mg de XELJANZ XR una vez al día el día después de la última dosis de tabletas de 5 mg de XELJANZ. Los pacientes tratados con tabletas de 10 mg de XELJANZ dos veces al día pueden cambiar a tabletas de liberación prolongada de 22 mg de XELJANZ XR una vez al día el día después de la última dosis de 10 mg de XELJANZ.

### 2.4 Dosis Recomendada en Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

La tabla 3 muestra las dosis recomendadas a base de peso corporal para las tabletas de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral y los ajustes en dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4 [vea Interacciones entre medicamentos (7)], en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, incluido pero sin limitarse a los que reciben hemodiálisis [vea Uso en poblaciones específicas (8.7)], con insuficiencia hepática moderada [vea Uso en poblaciones específicas (8.8)], con linfopenia, neutropenia o anemia.

**Tabla 3: Dosis Recomendadas de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral en Pacientes con pcJIA**

	Tabletas de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral
Pacientes con pcJIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 kg ≤ peso corporal &lt;20 kg: 3.2 mg (3.2 mL de solución oral) dos veces al día</li> <li>20 kg ≤ peso corporal &lt;40 kg: 4 mg (4mL solución oral) dos veces al día</li> <li>Peso corporal ≥40 kg: 5 mg (una tableta de 5 mg o 5 mL de solución oral<sup>a</sup>) dos veces al día</li> </ul>
Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej., cetoconazol), o</li> <li>un inhibidor(es) moderado(s) de CYP3A4 con un inhibidor(es) potente(s) de CYP2C19(p.ej., fluconazol) [vea Interacciones entre medicamentos (7)]</li> </ul>	Si se toman 3.2 mg dos veces al día, reduzca a 3.2 mg una vez al día. Si se toman 4 mg dos veces al día, reduzca a 4 mg una vez al día. Si se toman 5 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg una vez al día.
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>insuficiencia renal moderada o severa [vea Uso en poblaciones específicas (8.7)]</li> <li>insuficiencia hepática moderada [vea Uso en poblaciones específicas (8.8)]*</li> </ul>	Si se toman 3.2 mg dos veces al día, reduzca a 3.2 mg una vez al día. Si se toman 4 mg dos veces al día, reduzca a 4 mg una vez al día. Si se toman 5 mg dos veces al día, reduzca a 5 mg una vez al día. En pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de la sesión de diálisis los días de la diálisis. Si se toma una dosis antes del procedimiento de diálisis, no se recomienda complementar las dosis en pacientes después de la diálisis.
Pacientes con recuentos de linfocitos menores de 500 células/mm <sup>3</sup> , confirmado mediante la repetición de pruebas	Descontinúe la dosificación.
Pacientes con un ANC de 500 a 1000 células/mm <sup>3</sup>	Interrumpa la dosificación hasta que el nivel de ANC sea mayor de 1000 células/mm <sup>3</sup> .
Pacientes con un ANC menor de 500 células/mm <sup>3</sup>	Descontinúe la dosificación.
Pacientes con hemoglobina menor de 8 g/dL o una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpa la dosificación hasta que el nivel de hemoglobina se haya normalizado.

<sup>a</sup> XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

<sup>b</sup> Pacientes tratados con 5 mL de XELJANZ en Solución Oral pueden cambiarse a tabletas de 5 mg de XELJANZ.

La Solución Oral de XELJANZ se administra usando el adaptador de la botella a presión incluido y la jeringuilla de dosificación oral [vea Instrucciones para el Uso].

### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

#### Tabletas de XELJANZ:

- 5 mg de tofacitinib: Tablet color blanco, redondas, laminadas, de liberación inmediata, impreso en bajo relieve con "Pfizer" en un lado, y "JKI 5" en el otro.
- 10 mg de tofacitinib: Tablet color azul, redondas, laminadas, de liberación inmediata, impresas en bajo relieve con "Pfizer" en un lado, y "JKI 10" en el otro.

#### Tabletas de XELJANZ XR:

- 11 mg de tofacitinib: Tablet color rosa, ovaladas, laminadas, de liberación prolongada con una perforación en un extremo del costado de la tableta y la impresión "JKI 11" en un lado de la tableta.
- 22 mg tofacitinib: Tablet color beige, ovaladas, laminadas, de liberación prolongada con una perforación en un extremo del costado de la tableta y la impresión "JKI 22" en un lado de la tableta.

#### XELJANZ en Solución Oral:

1 mg/mL de tofacitinib: Solución Oral transparente e incolora.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Infecciones Graves

Se han informado infecciones graves y a veces mortales, debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas, en pacientes que reciben XELJANZ. Las infecciones graves más comunes informadas con XELJANZ incluyeron neumonía, celulitis, herpes zóster, infecciones de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se informaron tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, neurocisticosis, herpes zóster multidermatómico, citomegalovirus e infección con el virus BK y listeriosis con XELJANZ. Algunos pacientes han presentado enfermedad diseminada en lugar de localizada y con frecuencia estaban tomando concurrentemente inmunomoduladores como el metotrexato o los corticosteroides.

En la población de pacientes con CU, el tratamiento de 10 mg de XELJANZ dos veces al día estuvo relacionado con un riesgo mayor de infecciones graves en comparación con 5 mg dos veces al día. Además, infecciones por herpes zóster oportunista (incluida meningoencefalitis, oftálmica, y cutánea diseminada) fueron observadas en pacientes que fueron tratados con 10 mg de XELJANZ dos veces al día.

Pueden producirse también otras infecciones graves que no se reportaron en los estudios clínicos (p.ej., coccidioidomycosis).

Evite el uso de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con una infección activa grave, incluidas las infecciones localizadas. Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a tuberculosis
- con un historial de infección grave u oportunista
- que han residido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas; o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos para infecciones.

Debe monitorearse minuciosamente a los pacientes para ver si se producen signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Debe interrumpirse XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral si un paciente presenta una infección grave, una infección oportunista o sepsis. Un paciente que desarrolle una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral debe someterse rápidamente a pruebas completas de diagnóstico para un paciente con inmunidad comprometida; debe iniciarse la terapia antimicrobiana adecuada y el paciente debe ser monitoreado detalladamente.

Se recomienda cautela en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar crónica, o en los que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden estar más propensos a infecciones.

El riesgo de infección puede ser más alto con el aumento en el grado de linfopenia y se debe prestar consideración a los recuentos de linfocitos al evaluar el riesgo de infección del paciente individual. Se recomienda considerar los criterios de discontinuación y monitorización para linfopenia [vea *Dosis y Administración* (2.2, 2.3, 2.4)].

#### Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a evaluaciones y pruebas para infecciones latentes o activas antes de y según las guías aplicables durante la administración de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

También debe considerarse la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con un historial de tuberculosis latente o activa, en los cuales no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento, y para pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente, pero que tienen factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda la consulta con un médico experto en el tratamiento de tuberculosis para asistir en la decisión de si iniciar la terapia anti-tuberculosis es lo apropiado para ese paciente específico.

Debe monitorearse cuidadosamente a los pacientes para el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con resultados negativos para infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia.

Debe tratarse a los pacientes con tuberculosis latente con terapia antimicobacteriana estándar antes de administrar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

#### Reactivación Viral

Se observó la reactivación viral, incluidos casos de reactivación del virus herpes (ej.: herpes zóster), en estudios clínicos con XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral. Se han informado casos de reactivación de hepatitis B poscomercialización en pacientes tratados con XELJANZ. Se desconoce el efecto que puede tener XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con resultados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los estudios clínicos. Se deben llevar a cabo pruebas para la detección de hepatitis viral según las pautas clínicas antes de iniciar la terapia de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. El riesgo de herpes zóster aumenta en pacientes tratados con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y parece ser más alto en pacientes tratados con XELJANZ en Japón y Corea.

### 5.2 Mortalidad

Los pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide y al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día tuvieron una incidencia más alta de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte CV súbita, en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF en un estudio amplio, aleatorizado, de seguridad poscomercialización (RA Safety Study 1). La incidencia de mortalidad por cualquier causa por cada 100 años paciente fue 0.88 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 1.23 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 0.69 para los bloqueadores del TNF [vea *Estudios clínicos* (14.6)]. Deben tomarse en consideración los beneficios y los riesgos para el paciente individual antes de iniciar o continuar la terapia con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

Las dosis de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral de 10 mg dos veces al día (o 22 mg de XELJANZ XR una vez al día) no se recomiendan para el tratamiento de ARni de APs [vea *Dosis y Administración* (2.2)].

Para el tratamiento de CU, use XELJANZ/XELJANZ XR en la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo posible necesario para lograr/mantener una respuesta terapéutica [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

### 5.3 Malignidad y Trastornos Linfoproliferativos

Se observaron malignidades, incluidos linfomas y cánceres sólidos, en estudios clínicos de XELJANZ [vea *Reacciones Adversas* (6.1)].

En el RA Safety Study 1, se observó una incidencia más alta de tumores malignos (excluido cáncer de la piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con los bloqueadores del TNF. La incidencia de tumores malignos

(excluido NMSC) por cada 100 años paciente fue 1.13 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 1.13 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 0.77 para los bloqueadores del TNF. Los pacientes que actualmente fuman o han fumado en el pasado corren un riesgo mayor adicional [vea *Estudios Clínicos* (14.6)].

En el RA Safety Study 1, se observaron linfomas y cánceres de pulmón, que son un subgrupo de todos los tumores malignos, con una incidencia más alta en pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. La incidencia de linfomas por cada 100 años paciente fue 0.07 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 0.11 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 0.02 para los bloqueadores del TNF. La incidencia de cánceres de pulmón por cada 100 años paciente entre los fumadores actuales y los que fumaron en el pasado fue 0.48 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 0.59 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 0.27 para los bloqueadores del TNF [vea *Estudios Clínicos* (14.6)].

Deben tomarse en consideración los beneficios y los riesgos para el paciente individual antes de iniciar o continuar la terapia de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, particularmente en pacientes que se conoce que padecen de un tumor maligno (aparte de un NMSC tratado eficazmente), pacientes que desarrollan un tumor maligno mientras reciben tratamiento y pacientes que fuman en la actualidad o han fumado en el pasado. No se recomienda la dosis de 10 mg de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral dos veces al día (o 22 mg de XELJANZ XR una vez al día) en el tratamiento de AR o APs [vea *Dosis y Administración* (2.2)].

En estudios de Fase 2B controlados de rango de dosis en pacientes con trasplante renal de-novo, todos ellos receptores de terapia de inducción con basiliximab, corticoesteroides de dosis elevada y productos de ácido micofenólico, se observó el trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado 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 otras malignidades en estudios clínicos y en el escenario poscomercialización, incluido, pero sin limitarse a, cáncer de pulmón, cáncer de seno, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

#### Cáncer de Piel No-Melanoma

Se han informado cánceres de piel no-melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con XELJANZ. Se recomienda examinar la piel periódicamente en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de la piel. En la población de pacientes con CU, el tratamiento con 10 mg de XELJANZ dos veces al día estuvo relacionado con un riesgo mayor de NMSC.

### 5.4 Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores

En el RA Safety Study 1, los pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día presentaron una incidencia más alta de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal y derrame cerebral no mortal, en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. La incidencia de ECAM por cada 100 años paciente fue 0.91 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 1.11 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 0.79 para los bloqueadores del TNF. La incidencia de infarto de miocardio mortal como no mortal por cada 100 años paciente fue 0.36 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 0.39 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 0.20 para los bloqueadores del TNF [vea *Estudios Clínicos* (14.6)]. Los pacientes que fuman actualmente o han fumado en el pasado corren un riesgo mayor adicional.

Deben tomarse en consideración los beneficios y los riesgos para el paciente individual antes de iniciar o continuar la terapia de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, particularmente en pacientes que fuman en la actualidad o han fumado en el pasado y que tienen otros factores de riesgo cardiovascular. Se debe informar a los pacientes acerca de los síntomas de eventos cardiovasculares graves y respecto a qué hacer si estos ocurren. Descontinúe XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes que han experimentado infarto de miocardio o derrame cerebral. No se recomienda la dosis de 10 mg de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral dos veces al día (o 22 mg de XELJANZ una vez al día) para el tratamiento de AR o APs [vea *Dosis y Administración* (2.2)].

### 5.5 Trombosis

Se ha producido trombosis, incluidas embolia pulmonar (EP), trombosis venosa profunda (TVP) y trombosis arterial, en pacientes tratados con XELJANZ y otros inhibidores de la cinasa de Janus (JAK) usados para tratar enfermedades inflamatorias. Muchos de estos eventos fueron graves y algunos produjeron la muerte [vea *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

En el RA Safety Study 1, los pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados tanto con 5 mg como con 10 mg de XELJANZ dos veces al día presentaron un aumento en la incidencia de estos eventos en comparación con los bloqueadores del TNF. La incidencia de TVP por cada 100 años paciente fue 0.22 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 0.28 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 0.16 para los bloqueadores del TNF. La incidencia de EP por cada 100 años paciente fue 0.18 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 0.49 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 0.05 para los bloqueadores del TNF [vea *Estudios Clínicos* (14.6)]. No se recomienda la dosis de 10 mg de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral dos veces al día (o 22 mg de XELJANZ XR una vez al día) el tratamiento de AR, APs o EA [vea *Dosis y Administración* (2.2)].

En un estudio de extensión de largo término en pacientes con CU, se informaron cinco casos de embolia pulmonar en pacientes que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado.

Evalúe con prontitud a pacientes con síntomas de trombosis y descontinúe XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con síntomas de trombosis.

Evite el uso de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con un riesgo mayor de trombosis. En el tratamiento de CU, use la dosis efectiva más baja y por el tiempo más corto posible de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral para lograr/mantener una respuesta terapéutica [vea *Dosis y Administración* (2.3)].

### 5.6 Perforaciones Gastrointestinales

En estudios clínicos con XELJANZ, se han informado eventos de perforación gastrointestinal, aunque se desconoce la función de la inhibición de JAK en estos eventos. En estos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de trasfondo con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE).

No hubo diferencias discernibles en cuanto a frecuencia de perforación gastrointestinal entre las ramas de placebo y XELJANZ en los estudios clínicos de pacientes con CU, y muchos de ellos estuvieron recibiendo corticosteroides de trasfondo.

Debe utilizarse XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral con precaución en pacientes que pueden correr un mayor riesgo de perforación gastrointestinal (ej.: pacientes con un historial de diverticulitis o que usan AINE). Los pacientes que presenten síntomas abdominales nuevos deben ser evaluados con rapidez para la identificación temprana de perforación gastrointestinal [vea *Reacciones Adversas* (6.1)].

## 5.7 Hipersensibilidad

Se han observado reacciones, como angioedema y urticaria, que pueden reflejar hipersensibilidad a medicamentos en pacientes que recibieron XELJANZ/XELJANZ XR. Algunos eventos fueron graves. De ocurrir una reacción de hipersensibilidad grave, debe discontinuarse el tofacitinib prontamente y evaluar la causa o causas posibles de la reacción [vea *Reacciones Adversas (6.2)*].

## 5.8 Anomalías de laboratorio

### Anomalías de los Linfocitos

El tratamiento con XELJANZ se asoció con linfocitosis inicial luego de un mes de exposición, seguido de una reducción gradual de los recuentos absolutos medios de linfocitos por debajo del valor inicial de aproximadamente un 10% durante 12 meses de terapia. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 glóbulos/mm<sup>3</sup> se asociaron con una mayor incidencia de infecciones tratadas y graves.

Evite iniciar el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con un recuento bajo de linfocitos (ej.: inferior a 500 glóbulos/mm<sup>3</sup>). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes que desarrollen un recuento absoluto y confirmado de linfocitos inferior a 500 glóbulos/mm<sup>3</sup>.

Monitoree los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas basadas en los recuentos de linfocitos [vea *Dosis y Administración (2.2, 2.3, 2.4)*].

### Neutropenia

El tratamiento con XELJANZ estuvo asociado con una mayor incidencia de neutropenia (inferior a 2000 glóbulos/mm<sup>3</sup>) en comparación con el placebo.

Evite iniciar el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (ej.: ANC inferior a 1000 glóbulos/mm<sup>3</sup>). Para pacientes que desarrollen un recuento persistente de ANC de 500 a 1000 glóbulos/mm<sup>3</sup>, interrumpa la dosis de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral hasta que el ANC sea superior o igual a 1000 glóbulos/mm<sup>3</sup>. En pacientes que desarrollen un ANC inferior a 500 glóbulos/mm<sup>3</sup>, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

Monitoree los recuentos de neutrófilos en el valor inicial y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los recuentos de ANC [vea *Dosis y Administración (2.2, 2.3)*].

### Anemia

Evite iniciar el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con un nivel bajo de hemoglobina (ej., inferior a 9 g/dL). Debe interrumpirse el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes que desarrollen niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL o en aquellos cuyo nivel de hemoglobina baje más de 2 g/dL durante el tratamiento.

Monitoree la hemoglobina al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses después. Para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de la hemoglobina [vea *Dosis y Administración (2)*].

### Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se ha asociado el tratamiento con XELJANZ con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas anomalías se produjeron en estudios con terapia de trasfondo con DIMARD (principalmente metotrexato).

Se recomiendan el monitoreo de rutina de pruebas hepáticas y la investigación pronta de las causas de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática causada por medicamentos. Si se sospecha lesión hepática causada por medicamentos, debe interrumpirse la administración de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral hasta que se haya excluido este diagnóstico.

### Elevaciones de Lípidos

Se ha asociado el tratamiento con XELJANZ con aumentos dependientes de la dosis en los parámetros de lípidos, incluidos el colesterol total, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Se observaron, por lo general, los efectos máximos dentro de 6 semanas. No hubo cambios de importancia clínica en la proporción de colesterol LDL/HDL. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lípidos aproximadamente 4-8 semanas después de haber iniciado la terapia con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

Maneje a los pacientes según las pautas clínicas (ej.: Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)) para el manejo de la hiperlipidemia.

## 5.9 Vacunas

Evite el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados concurrentemente con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. El intervalo entre las vacunas de microorganismos vivos atenuados y el inicio de la terapia de tofacitinib debe ser de acuerdo con las guías de vacunación actuales en relación a los agentes inmunosupresores.

Un paciente experimentó diseminación del virus de varicela zóster del tipo de la cepa de la vacuna, 16 días después de la vacunación con la vacuna del virus vivo atenuado (Zostavax) y 2 días después del inicio del tratamiento con 5 mg de tofacitinib dos veces al día. El paciente nunca había recibido la vacuna contra el virus de la varicela, según evidenciado por la falta de historial previo de la infección de la varicela y por la falta de anticuerpos contra la varicela al inicio. El tofacitinib fue discontinuado y el paciente se recuperó después del tratamiento de dosis normales de medicamentos.

Actualice las vacunas de acuerdo con las pautas actuales antes de iniciar la terapia con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

## 5.10 Riesgo de Obstrucción Gastrointestinal con una Formulación de Liberación Prolongada No Deformable, como la de XELJANZ XR

Al igual que con cualquier otro material no deformable, se debe tener precaución al administrar XELJANZ XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal severo preexistente (patológico o iatrogénico). Han ocurrido informes raros de síntomas de obstrucción en pacientes con estenosis conocida relacionados a la ingestión de otros medicamentos que utilizan formulaciones de liberación prolongada no deformables.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes de la rotulación.

- Infecciones Graves [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Mortalidad [vea *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Malignidad y Trastornos Linfoproliferativos [vea *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores [vea *Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Trombosis [vea *Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Perforaciones Gastrointestinales [vea *Advertencias y Precauciones (5.6)*]
- Hipersensibilidad [vea *Advertencias y Precauciones (5.7)*]
- Anomalías de Laboratorio [vea *Advertencias y Precauciones (5.8)*]

### 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los de los estudios clínicos de otro medicamento, y no pueden predecir los índices observados en una población de pacientes más amplia en la práctica clínica.

### Artritis Reumatoide

Los estudios clínicos descritos en las siguientes secciones fueron llevados a cabo usando XELJANZ. A pesar de que otras dosis de XELJANZ han sido estudiadas, la dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día. La dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg una vez al día. La dosis de XELJANZ 10 mg dos veces al día o XELJANZ XR 22 mg una vez al día no son un régimen recomendado para el tratamiento de artritis reumatoide [vea *Dosis y Administración (2.2)*]. En el RA Safety Study 1, 1455 pacientes fueron tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 1456 pacientes fueron tratados con 10 mg dos veces al día y 1451 pacientes fueron tratados con un bloqueador del TNF para una mediana de 4.0 años [vea *Estudios clínicos (14.6)*].

Los siguientes datos incluyen dos fase 2 y cinco fase 3 estudios multicéntricos, de doble enmascaramientos, controlados. En dichos estudios, los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para monoterapia con dosis de XELJANZ de 5 mg dos veces al día (292 pacientes) y 10 mg dos veces al día (306 pacientes), XELJANZ en dosis de 5 mg dos veces al día (1044 pacientes) y 10 mg dos veces al día (1043 pacientes) en combinación con DMARD (incluido metotrexato) y placebo (809 pacientes). Los siete protocolos incluyeron disposiciones para pacientes que tomaban placebo, para que recibieran tratamiento con XELJANZ en el Mes 3 o en el Mes 6, ya sea por respuesta del paciente (según la actividad de la enfermedad no controlada) o por diseño, para que no se puedan atribuir siempre los eventos adversos inequívocamente a un tratamiento dado. Por lo tanto, algunos de los siguientes análisis incluyen a pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por la respuesta del paciente, de placebo a XELJANZ, tanto en el grupo de placebo como en el de XELJANZ, de un intervalo dado. Las comparaciones entre el placebo y XELJANZ se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre XELJANZ 5 mg dos veces al día, y XELJANZ 10 mg dos veces al día se basaron en los primeros 12 meses de exposición.

La población de seguridad a largo plazo incluye a todos los pacientes que participaron en un estudio de doble enmascaramiento y controlado (incluidos los estudios anteriores de la fase de desarrollo), y luego participaron en uno de los 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 en relación con la dosis.

Las reacciones adversas graves más comunes fueron las infecciones graves [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

La proporción de pacientes con el tratamiento interrumpido debido a reacciones adversas durante la exposición de 0 a 3 meses en los ensayos controlados con placebo y doble ciegos fue del 4% para los pacientes que tomaban XELJANZ y del 3% para los tratados con placebo.

### Infecciones Generales

En los siete ensayos controlados con placebo, durante los 0 a 3 meses de exposición, la frecuencia general 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 de placebo.

Las infecciones reportadas más comúnmente con XELJANZ fueron las de las vías respiratorias, nasofaringitis y las infecciones urinarias (en un 4%, 3%, y 2% de los pacientes, respectivamente).

### Infecciones Graves

En los siete ensayos controlados con placebo, durante los 0 a 3 meses de exposición, se reportaron infecciones graves en 1 paciente (0.5 eventos por 100 años-paciente) que recibió placebo y en 11 pacientes (1.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1.1 (-0.4, 2.5) eventos por 100 años-paciente para el grupo combinado de XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos el placebo.

En los siete ensayos controlados con placebo, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron infecciones graves en 34 pacientes (2.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y en 33 pacientes (2.7 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0.1 (-1.3, 1.2) eventos por 100 años-paciente para XELJANZ 10 mg dos veces al día menos 5 mg dos veces al día.

Las infecciones graves más comunes incluyeron la neumonía, celulitis, herpes zóster y las infecciones urinarias [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Tuberculosis

En los siete ensayos controlados con placebo, durante los 0 a 3 meses de exposición, no se reportó tuberculosis en pacientes que recibieron placebo, 5 mg dos veces al día de XELJANZ o 10 mg dos veces al día de XELJANZ.

En los siete ensayos controlados, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y en 6 pacientes (0.5 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue 0.5 (0.1, 0.9) eventos por 100 años-paciente para XELJANZ 10 mg dos veces al día menos XELJANZ 5 mg dos veces al día.

También se reportaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de exposición a XELJANZ antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Infecciones Oportunistas (excluida la tuberculosis)

En los siete ensayos controlados con placebo, durante los 0 a 3 meses de exposición, no se reportaron infecciones oportunistas en pacientes que recibieron placebo, XELJANZ 5 mg dos veces al día o XELJANZ 10 mg dos veces al día.

En los siete ensayos controlados con placebo, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y 4 pacientes (0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre las dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0.5, 0.5) eventos por 100 años-paciente para XELJANZ 10 mg dos veces al día menos XELJANZ 5 mg dos veces al día.

La exposición media a XELJANZ antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Malignidad

En los siete ensayos controlados con placebo, durante los 0 a 3 meses de exposición, se reportaron malignidades excluido el NMSC, en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0.3 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 5 mg o 10 mg dos veces al día. La diferencia de 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 años-paciente para el grupo combinado de XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día, menos placebo.

En los siete ensayos controlados con placebo, durante los 0 a 12 meses de exposición, se reportaron malignidades excluido el NMSC, en 5 pacientes (0.4 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día y en 7 pacientes (0.6 eventos por 100 años-paciente) que recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día. La diferencia de índice entre dosis de XELJANZ (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0.2 (-0.4, 0.7) eventos por 100 años-paciente para XELJANZ 10 mg dos veces al día menos XELJANZ 5 mg dos veces al día. Una de estas malignidades fue un caso de linfoma ocurrido durante el periodo de 0 a 12 meses en un paciente tratado con XELJANZ 10 mg dos veces al día.

Los tipos más comunes de malignidad, incluidas las observadas durante la extensión a largo plazo, fueron el cáncer de pulmón y de mama, seguidos del cáncer gástrico, colorrectal, de célula renal, de próstata, linfoma y melanoma maligno [vea *Advertencias y Precauciones* (5.3)].

#### Anomalías de Laboratorio

##### Linfopenia

En los ensayos clínicos controlados con placebo, se produjeron reducciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 glóbulos/mm<sup>3</sup> en un 0.04% de los pacientes para los grupos de XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados durante los 3 primeros meses de exposición.

Los recuentos de linfocitos confirmados inferiores a 500 glóbulos/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados con una incidencia mayor de infecciones tratadas y graves [vea *Advertencias y Precauciones* (5.8)].

##### Neutropenia

En los ensayos clínicos controlados con placebo con placebo, se produjeron reducciones confirmadas de ANC inferiores a 1000 glóbulos/mm<sup>3</sup> en un 0.07% de los pacientes en los grupos de XELJANZ 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinados durante los 3 primeros meses de exposición.

No se produjeron reducciones confirmadas de ANC inferiores a 500 glóbulos/mm<sup>3</sup> en ningún grupo de tratamiento. No hubo una relación clara entre la neutropenia y la aparición de infecciones graves.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de reducciones confirmadas de ANC permanecieron consistentes con lo que se había visto en los estudios clínicos controlados [vea *Advertencias y Precauciones* (5.8)].

##### Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en enzimas hepáticas superiores al triple del límite superior de lo normal (3x ULN) en pacientes tratados con XELJANZ. En pacientes con elevación de enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de DMARD concurrente, la interrupción de XELJANZ, o la reducción de la dosis de XELJANZ, dio como resultado la reducción o normalización de enzimas hepáticas.

En los ensayos controlados con placebo de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en las elevaciones de ALT o AST entre los grupos de placebo, y XELJANZ 5 mg y 10 mg dos veces al día.

En los ensayos de trasfondo controlados con placebo con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en un 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 ensayos, se observaron elevaciones de AST superiores a 3x ULN en un 0.6%, 0.5% y 0.4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Se reportó un caso de lesión hepática causada por medicamentos en un paciente tratado con XELJANZ 10 mg dos veces al día, por aproximadamente 2.5 meses. El paciente desarrolló elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3x ULN y elevaciones de bilirrubina superiores a 2x ULN, que requirieron hospitalización y una biopsia hepática.

##### Elevaciones de Lípidos

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

- La media de colesterol LDL aumentó en un 15% en el ramo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y en un 19% en el ramo de XELJANZ 10 mg dos veces al día.
- La media de colesterol HDL aumentó en un 10% en el ramo de XELJANZ 5 mg dos veces al día y en un 12% en el ramo de XELJANZ 10 mg dos veces al día.
- Las razones medias de LDL/HDL permanecieron fundamentalmente sin cambios en pacientes tratados con XELJANZ.

En un ensayo clínico controlados con placebo, las elevaciones en colesterol LDL y ApoB se redujeron a los niveles anteriores al tratamiento en respuesta a la terapia de estatina.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de lípidos permanecieron consistentes con lo que fue observado en los ensayos clínicos controlados.

##### Elevaciones de Creatinina en Suero

En los ensayos clínicos controlados con placebo, se observaron elevaciones de creatinina en suero relacionadas con la dosis, con el tratamiento con XELJANZ. El aumento medio de la creatinina en suero fue de <0.1 mg/dL en el análisis de seguridad de los 12 meses agrupados; sin embargo, el aumento en la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, hasta un 2% de los pacientes tuvieron que interrumpir su tratamiento con XELJANZ debido al criterio de suspensión especificado por el protocolo de un aumento de creatinina en más del 50% del valor inicial. Se desconoce el significado clínico de las elevaciones observadas de creatinina en suero.

##### Otras Reacciones Adversas

Las reacciones adversas producidas en un 2% o más de los pacientes con XELJANZ 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día y al menos 1% superiores a las observadas en pacientes en placebo con o sin DMARD están resumidas en la Tabla 4.

**Tabla 4: Reacciones Adversas Comunes Producidas\* en Ensayos Clínicos de XELJANZ para el Tratamiento de Artritis Reumatoide Con o Sin DMARD Concurrentes (0-3 Meses)**

Término Preferido	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día**	Placebo
	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores	4	4	3
Nasofaringitis	4	3	3
Diarreas	4	3	2
Dolor de cabeza	4	3	2
Hipertensión	2	2	1

N refleja los pacientes aleatorios y tratados de los siete ensayos clínicos.

\* informados en ≥2% de los pacientes tratados con cualquiera de las dos dosis de XELJANZ y ≥1% mayores que las informadas para placebo.

\*\* la dosis recomendada de XELJANZ para el tratamiento de artritis reumatoide es 5 mg dos veces al día [vea *Dosis y Administración* (2)].

Otras reacciones adversas producidas en estudios controlados con placebo y de extensión de rotulación abierta incluyeron:

*Trastornos del sistema sanguíneo y 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 mediastinales:* Disnea, tos, congestión nasal, enfermedad pulmonar intersticial (los casos se limitaron a pacientes con artritis reumatoide y algunas fueron mortales)

*Trastornos gastrointestinales:* Dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náusea

*Trastornos hepatobiliares:* Esteatosis hepática

*Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:* Sarpullido, eritema, prurito

*Trastornos del sistema musculoesquelético, tejido conectivo y óseo:* Dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, hinchazón de las articulaciones

*Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos):* Cánceres de la piel no-melanomas

*Trastornos generales y condiciones de la zona de administración:* Pirexia, fatiga, edema periférico

*Experiencia Clínica en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con Metotrexato*

El Estudio RA-VI fue un ensayo clínico controlado activo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato [vea Estudios Clínicos (14)]. La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consecutiva con los Estudios RA-I al V.

##### Artritis Psoriásica

Se estudiaron dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día de XELJANZ en 2 estudios clínicos, doble ciegos, de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica (APs) activa. Aunque otras dosis han sido estudiadas, la dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día. La dosis recomendada de XELJANZ XR es 11 mg una vez al día. No se recomienda la dosis de 10 mg dos veces al día o de XELJANZ XR 22 mg una vez al día para el tratamiento de la APs [vea Dosis y Administración (2.2)].

El estudio PsA-I (NCT01877668) tuvo una duración de 12 meses e inscribió pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológicos y que nunca habían recibido tratamiento con un bloqueador de TNF. El estudio PsA-I incluyó un período de 3 meses controlado con placebo y también incluyó 40 mg de adalimumab subcutáneo una vez cada 2 semanas por 12 meses.

El estudio PsA-II (NCT01882439) tuvo una duración de 6 meses e inscribió pacientes con una respuesta inadecuada a al menos un bloqueador de TNF aprobado. Este estudio clínico incluyó un período de 3 meses controlados con placebo.

En estos estudios clínicos de fase 3 combinados, 238 pacientes fueron asignados al azar y tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 236 pacientes fueron asignados al azar y tratados con 10 mg de XELJANZ dos veces al día. A los pacientes en los estudios clínicos se les requirió recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico [la mayor parte (79%) recibió metotrexato]. La población del estudio que fue asignada al azar y tratada con XELJANZ (474 pacientes) incluyó 45 (9.5%) pacientes de 65 años o mayores y 66 (13.9%) pacientes con diabetes desde el inicio.

El perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ fue consecuente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide.

##### Espondilitis Anquilosante

XELJANZ 5 mg dos veces al día fue estudiado en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa en un estudio clínico confirmatorio, controlado con placebo, de doble enmascaramiento, de fase 3 (Estudio AS-I) y en un estudio clínico de fase 2 de alcance de dosis (Estudio AS-II).

El estudio AS-I (NCT-03502616) tuvo una duración de 48 semanas e inscribió a pacientes con una respuesta inadecuada a al menos 2 AINES. El estudio AS-I incluyó un período de doble enmascaramiento de 16 semanas en el cual los pacientes recibieron 5 mg de XELJANZ o placebo dos veces al día y un período de tratamiento de etiqueta abierta de 32 semanas en el cual los pacientes recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día.

El estudio AS-II (NCT01786668) tuvo una duración de 16 semanas e inscribió a pacientes con una respuesta inadecuada a al menos 2 AINES. Este estudio clínico incluyó un período de tratamiento de 12 semanas en el cual los pacientes recibieron 2 mg, 5 mg o 10 mg de XELJANZ o placebo dos veces al día.

En los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 combinados, un total de 420 pacientes fueron tratados con 2 mg, 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día. De estos, 316 pacientes fueron tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día por hasta 48 semanas. En el período de doble enmascaramiento combinado, 185 pacientes fueron aleatorizados y tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 187 a placebo por hasta 16 semanas. Estuvo permitido recibir tratamiento concomitante con dosis estables de DMARD no biológicos, AINES o corticosteroides (≤10 mg/día). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ incluyó 13 (3.1%) pacientes de 65 años o más y 18 (4.3%) pacientes con diabetes de inicio.

El perfil de seguridad observado en pacientes con EA tratados con XELJANZ concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AR y APs.

##### Colitis Ulcerosa

XELJANZ se ha estudiado en pacientes con CU activa de moderada a severa en 4 ensayos aleatorios, doble ciegos, controlados con placebo (UC-I, UC-II, UC-III y un ensayo de alcance de dosis, el UC-V) y un estudio de extensión de etiqueta abierta de largo plazo (UC-IV) [vea Estudios Clínicos (14.4)].

Las reacciones adversas informadas en ≥5% de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día y ≥1% mayores que las informadas en pacientes que recibieron placebo ya sea en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles de colesterol elevados, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, aumento sérico de creatinfosfocinasa, erupción, diarrea y herpes zóster.

##### Estudios de inducción (Estudio UC-1, UC-II y UC-V):

Las reacciones adversas comunes informadas en ≥2% de los pacientes tratados con 10 mg de XELJANZ dos veces al día y ≥1% mayores que las informadas en pacientes que recibieron placebo en los 3 ensayos de inducción fueron: dolor de cabeza, nasofaringitis, niveles de colesterol elevados, acné, aumento sérico de creatinfosfocinasa y pirexia.

##### Estudio de mantenimiento (Estudio UC-III)

Las reacciones adversas comunes informadas en ≥4% de los pacientes tratados con cualquiera de las dos dosis de XELJANZ y ≥1% mayores que las informadas en pacientes que recibieron placebo se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5: Reacciones Adversas Comunes\* en Pacientes de CU durante el Ensayo de Mantenimiento (Estudio UC-III)**

Término Preferido	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día	Placebo
	N = 198 (%)	N = 196 (%)	N = 198 (%)
Nasofaringitis	10	14	6
Niveles de colesterol elevados**	5	9	1
Dolor de cabeza	9	3	6
Infección del tracto respiratorio superior	7	6	4
Aumento sérico de creatinfosfocinasa	3	7	2
Erupción	3	6	4
Diarrea	2	5	3
Herpes zóster	1	5	1
Gastroenteritis	3	4	3
Anemia	4	2	2
Náuseas	1	4	3

\* informadas en ≥4% de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de XELJANZ y ≥1% mayores que las informadas con placebo.

\*\* incluye hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento sérico de colesterol, dislipidemia, aumento sérico de triglicéridos, aumento en lipoproteína de baja densidad, anomalía de lipoproteína de baja densidad o aumento de lípidos.

Las reacciones adversas dependientes de la dosis observadas en pacientes tratados con 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con 5 mg dos veces al día incluyen las siguientes: infecciones por herpes zóster, infecciones graves y NMSC [vea *Advertencias y Precauciones* (5.1, 5.3)].

Durante los estudios clínicos controlados de CU (estudios de inducción de 8 semanas y de mantenimiento de 52 semanas), que incluyeron 1220 pacientes, 0 casos de cáncer sólido o linfoma fueron observados en los pacientes tratados con XELJANZ.

En el estudio de extensión de largo plazo, se observaron malignidades (incluidos cánceres sólidos, linfomas y NMSC) en pacientes tratados con 5 mg y 10 mg de XELJANZ dos veces al día [vea Advertencias y Precauciones (5.3)]. Se informaron cinco casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaron 10 mg de XELJANZ dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado [vea Advertencias y Precauciones (5.5)].

#### Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral 5 mg dos veces al día o su equivalente a base de peso dos veces al día fue estudiado en 225 pacientes de 2 años a 17 años en el Estudio pcJIA-1 [vea Estudios clínicos (14.5)] y un estudio de extensión de etiqueta abierta. La exposición total de pacientes (definido como pacientes que recibieron al menos una dosis de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral) fue 351 años pacientes.

En general, los tipos de reacciones adversas de medicamentos en pacientes con pcJIA fueron consecuentes con los observados en pacientes de AR [vea Reacciones Adversas (6.1)].

#### 6.2 Experiencia Poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posaprobación de XELJANZ/XELJANZ XR. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre se puede estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

*Trastornos del sistema inmunitario:* Hipersensibilidad a medicamentos (se han observado eventos, como angioedema y urticaria).

## 7 INTERACCIÓN ENTRE MEDICAMENTOS

La Tabla 6 incluye medicamentos con interacciones entre medicamentos de importancia clínica cuando se administran concurrentemente con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y las instrucciones para prevenir o manejarlas.

**Tabla 6: Interacciones de Relevancia Clínica Relevantes que Afectan a XELJANZ/XELJANZ XR/ XELJANZ en Solución Oral Cuando se Administran Concurrentemente con Otros Medicamentos**

<b>Inhibidores Potentes de CP3A4 (p.ej., cetoconazol)</b>	
<i>Impacto Clínico</i>	Aumento en la exposición al tofacitinib
<i>Intervención</i>	Se recomienda hacer un ajuste en la dosis de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. [vea Dosis y Administración (2), Farmacología Clínica, Figura 3 (12.3)]
<b>Inhibidores Moderados de CYP3A4 Administrados Concurrentemente con Inhibidores Potentes de CYP2C19 (p.ej., fluconazol)</b>	
<i>Impacto Clínico</i>	Aumento en la exposición al tofacitinib
<i>Intervención</i>	Se recomienda hacer un ajuste en la dosis de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. [vea Dosis y Administración (2), Farmacología Clínica, Figura 3 (12.3)]
<b>Inductores Potentes de CYP3A4 (p.ej., rifampina)</b>	
<i>Impacto Clínico</i>	Disminución en la exposición al tofacitinib y puede resultar en pérdida o reducción de la respuesta clínica
<i>Intervención</i>	No se recomienda la administración concurrente con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. [vea Farmacología Clínica, Figura 3 (12.3)]
<b>Medicamentos Inmunosupresores (p.ej., azatioprina, tacrólimo, ciclosporina)</b>	
<i>Impacto Clínico</i>	Riesgo de inmunosupresión añadida; no se ha estudiado la coadministración con los DMARD biológicos o inmunosupresores potentes en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, CU o pcJIA.
<i>Intervención</i>	No se recomienda la administración concurrente con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral [vea Indicaciones y Uso (1), Farmacología Clínica, Figura 3 (12.3)]

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

La información provista en esta sección aplica a XELJANZ y XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral pues contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

### 8.1 Embarazo

#### Registro de Exposición Durante el Embarazo

Hay un registro de exposición durante el embarazo que monitoriza los resultados del embarazo en mujeres expuestas a XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral durante el embarazo. Se debe exhortar a las pacientes a inscribirse en el registro de embarazo de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral de estas quedar embarazadas. Para inscribirse u obtener información del registro, las pacientes pueden llamar libre de cargos al 1-877-311-8972.

#### Resumen de Riesgo

Los datos disponibles del uso de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo relacionado al medicamento de defectos congénitos principales, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos. Hay riesgos para la madre y el feto relacionados con la artritis reumatoide y CU en el embarazo (vea Consideraciones Clínicas). En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos fetocidas y teratogénicos cuando ratas y conejas preñadas recibieron el tofacitinib durante el periodo de organogénesis en exposiciones múltiples de 73 veces y 6.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Más aún, en un estudio peri y posnatal en ratas, el tofacitinib resultó en reducciones en el tamaño de las camadas vivas, sobrevivencia posnatal y peso corporal de las crías en exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente (vea Datos).

No se conoce el estimado de los riesgos de trasfondo de defectos congénitos principales y abortos espontáneos para la población indicada. Cualquier embarazo tiene un riesgo de trasfondo de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. Los riesgos de trasfondo en la población general de los Estados Unidos de defectos congénitos principales y abortos espontáneos son de un 2 a un 4% y un 15 a un 20% de embarazos clínicamente reconocidos, respectivamente.

#### Consideraciones Clínicas

##### Riesgo Materno y/o Embriofetal Relacionados a la Enfermedad

Los datos publicados sugieren que un aumento en la actividad de la enfermedad está relacionado con el riesgo de desarrollar resultados adversos en el embarazo en mujeres con artritis reumatoide y colitis ulcerosa. Los resultados adversos en el embarazo incluyen embarazos pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación), infantes de bajo peso corporal (menos de 2500 g) y pequeño para la edad gestacional al nacer.

#### Datos

##### Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, en el cual ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico en niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 73 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron

en malformaciones externas y del tejido blando de anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente; y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia del arco cervical; fémur, fibula, húmero, radio, escápula, tibia y ulna doblados; esternosis; ausencia de costillas; deformación del fémur; costilla ramificada; costilla fusionada; esternébras fusionadas y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento en la pérdida posimplante, que consistió en resorción temprana y tardía y resultó en una reducción en el número de fetos viables. Se redujo el peso medio fetal corporal. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 29 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejos en el cual conejas preñadas recibieron tofacitinib durante el periodo de organogénesis, tofacitinib fue teratogénico en niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 6.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejas) en ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastroquisis, onfalocelo, defectos del tabique ventricular membranoso y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomia, microftalmia), defectos de la línea media y la cola. Además, hubo un incremento en las pérdidas posimplantación relacionadas con resorción tardía. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 1.5 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo peri y posnatal en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia, hubo reducciones en el tamaño de la camada, sobrevivencia posnatal y peso corporal de las crías en niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efecto en las evaluaciones conductuales y de aprendizaje, maduración sexual ni en la habilidad de las ratas de generación F1 para emparejarse y producir fetos de generación F2 viables en ratas en niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 8.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de Riesgo

No hay datos sobre la presencia del tofacitinib en la leche humana, de los efectos en un infante que lacta ni los efectos en la producción de leche. El tofacitinib se encuentra presente en la leche de ratas que lactan (vea Datos). Cuando un medicamento se encuentra presente en la leche animal, es probable que el medicamento se encuentre presente en la leche humana. Dadas las reacciones adversas graves observadas en pacientes tratados con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, como el aumento en el riesgo de infecciones graves, se debe advertir a las pacientes que la lactancia no está recomendada durante el tratamiento y por al menos 18 horas después de la última dosis de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral o 36 horas después de la última dosis de XELJANZ XR (aproximadamente 6 vidas medias de eliminación).

#### Datos

Después de la administración del tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones del tofacitinib en la leche con el tiempo equipararon las del suero, y fueron aproximadamente 2 veces más altas en la leche en relación al suero materno en todos los momentos medidos.

### 8.3 Potencial Reproductivo en Hembras y Machos

#### Anticoncepción

##### Hembras

En un estudio de reproducción animal, el tofacitinib en múltiples AUC de 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 6.3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, se demostraron hallazgos adversos embriofetales [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.1)]. Sin embargo, existe la incertidumbre en cuanto a cómo estos hallazgos en animales se relacionan a mujeres con el potencial reproductivo con la dosis clínica recomendada. Se debe considerar la planificación del embarazo en mujeres con potencial reproductivo.

##### Infertilidad

##### Hembras

Basado en hallazgos en ratas, el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede causar una reducción en la fertilidad en mujeres con potencial reproductivo. No se conoce si este efecto es reversible [vea Toxicología No Clínica (13.1)].

### 8.4 Uso Pediátrico

Se han establecido la seguridad y la eficacia de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral para el tratamiento de pcJIA activa en pacientes de 2 años a 17 años. El uso de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral para el tratamiento de pacientes pediátricos con pcJIA activa en este grupo de edad está sustentado en evidencia de estudios adecuados y bien controlados de XELJANZ en pacientes adultos con AR además de datos de un estudio clínico de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral en pacientes pediátricos (de 2 años a 17 años) con pcJIA activa que consistió en un periodo de 18 semanas de duración, de etiqueta abierta, preinclusión, seguido de un periodo de 26 semanas controlado con placebo, aleatorio, de retirada [vea Estudios Clínicos (14.5)]. La seguridad y la eficacia de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral no se han establecido en pacientes con pcJIA menores de 2 años.

Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral fueron consecuentes con los informados en pacientes de AR [vea Reacciones Adversas (6.1)].

La seguridad y la eficacia de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral en pacientes pediátricos para otras indicaciones que no sea pcJIA no se han establecido.

La seguridad y la eficacia de XELJANZ XR en pacientes pediátricos no se han establecido.

### 8.5 Uso Geriátrico

De los 3315 pacientes inscritos en los Estudios I al V de artritis reumatoide, un total de 505 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 71 pacientes de 75 años de edad o más. La frecuencia de infecciones graves en los sujetos tratados con XELJANZ de 65 años de edad o mayores fue superior a la ocurrida en los menores de 65 años.

De los 1156 pacientes tratados con XELJANZ en el programa de CU, un total de 77 pacientes (7%) tenían 65 años o más. El número de pacientes de 65 años o más no fue suficiente para determinar si respondieron de forma distinta de los pacientes más jóvenes.

Puesto que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, debe procederse con cuidado cuando se trate a personas de edad avanzada. [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

### 8.6 Uso en Diabéticos

Como hay una incidencia más alta de infección en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar pacientes con diabétes.

### 8.7 Insuficiencia Renal

#### Insuficiencia Moderada y Severa

Los pacientes tratados con XELJANZ con insuficiencia renal moderada o severa tenían niveles más altos de tofacitinib que los pacientes tratados con XELJANZ con función renal normal. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (incluido, pero sin limitarse a pacientes con insuficiencia severa que reciben hemodiálisis) [vea Dosis y Administración (2.2,2.3,2.4)]

#### Insuficiencia Leve

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

## 8.8 Insuficiencia Hepática

### Insuficiencia Severa

XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral no han sido estudiados en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, el uso de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con insuficiencia hepática severa no está recomendado.

### Insuficiencia Moderada

Los pacientes tratados con XELJANZ con insuficiencia hepática moderada tuvieron concentraciones séricas más altas de tofacitinib que los pacientes tratados con XELJANZ con función hepática normal [vea Farmacología Clínica (12.3)]. Las concentraciones séricas más altas pueden aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada [vea Dosis y Administración (2.2, 2.3, 2.4)].

### Insuficiencia Leve

No se requiere ajustar la dosis de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con insuficiencia hepática leve.

### Serología de Hepatitis B o C

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral en pacientes con una serología positiva al virus de hepatitis B o hepatitis C.

## 10 SOBREDOSIS

No existe un antídoto específico para la sobredosis de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado para signos y síntomas de reacciones adversas.

En un estudio en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) que recibieron hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas del tofacitinib se redujeron más rápidamente durante el período de hemodiálisis; y la eficiencia del dializador, calculada según el aclaramiento del dializador/flujo sanguíneo que entra al dializador, fue alta (promedio (SD) = 0.73 (0.15)). Sin embargo, debido al aclaramiento no renal significativo del tofacitinib, la fracción de eliminación total que ocurre mediante la hemodiálisis fue baja, y; por tanto, limita el valor de la hemodiálisis en el tratamiento de sobredosis de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

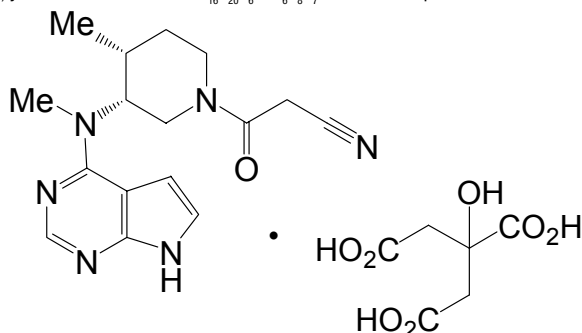
## 11 DESCRIPCIÓN

Las tabletas de XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) y la Solución Oral de XELJANZ (tofacitinib) están formuladas con la sal citrato de tofacitinib, un inhibidor de JAK.

El citrato de tofacitinib es un polvo blanco o blanquecino con el siguiente nombre químico: (3R,4R)-4- metilo-3-(metilo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-4-ilaminio)-β-oxo-1-piperidinopropanonitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).

La solubilidad del citrato de tofacitinib en agua es de 2.9 mg/mL.

El citrato de tofacitinib posee un peso molecular de 504.5 Daltons (o 312.4 Daltons como la base libre de tofacitinib) y una fórmula molecular de C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>. La estructura química del citrato de tofacitinib es:



XELJANZ se suministra para administración oral en tableta de 5 mg, de color blanco, redonda y laminada con una cubierta de liberación inmediata. Cada tableta de XELJANZ contiene 5 mg de tofacitinib (equivalente a 8.08 mg de citrato de tofacitinib) y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, HPMC 2910/6Cp hipromelosa, monohidrato de lactosa, macrogol/PEG3350, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de titanio y triacetina.

XELJANZ se suministra para administración oral en tableta de 10 mg, de color azul, redonda y laminada con una cubierta de liberación inmediata. Cada tableta de XELJANZ contiene 10 mg de tofacitinib (equivalente a 16.16 mg de citrato de tofacitinib) y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, FD y C Azul #1/Laca de Aluminio Azul Brillante FCF, FD y C Azul #2/Laca de Aluminio Carmin Índigo, HPMC 2910/6Cp hipromelosa, monohidrato de lactosa, macrogol/PEG3350, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de titanio y triacetina.

XELJANZ XR se suministra para administración oral en tableta de 11 mg, de color rosa, ovalada, y laminada de liberación prolongada con una perforación en un extremo del costado de la tableta. Cada tableta de 11 mg de XELJANZ XR contiene 11 mg de tofacitinib (equivalentes a 17.77 mg de citrato de tofacitinib) y los siguientes ingredientes inactivos: acetato de celulosa, copovidona, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, HPMC 2910/Hipromelosa, óxido ferroso rojo, sorbitol, estearato de magnesio, dióxido de titanio, triacetina. La tinta para la impresión contiene hidróxido de amonio, óxido férrico ferroso/óxido ferroso negro, glicol de propileno y goma laca.

XELJANZ XR se suministra para administración oral en tableta de 22 mg, de color beige, ovalada, y laminada de liberación prolongada con una perforación en un extremo del costado de la tableta. Cada tableta de 22 mg de XELJANZ XR contiene 22 mg de tofacitinib (equivalente a 35.54 mg de citrato de tofacitinib) y los siguientes ingredientes inactivos: acetato de celulosa, copovidona, FD&C Azul #2 laca de aluminio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, HPMC 2910/Hipromelosa, estearato de magnesio, óxido ferroso rojo, sorbitol, dióxido de titanio, triacetina y óxido ferroso amarillo. La tinta para la impresión contiene hidróxido de amonio, óxido férrico ferroso/óxido ferroso negro, glicol de propileno y goma laca.

XELJANZ en Solución Oral se suministra para administración oral en una solución de 1 mg/mL transparente e incolora. Cada 1 mL de la Solución Oral de XELJANZ contiene 1 mg de tofacitinib (equivalente a 1.62 mg de citrato de tofacitinib) y los siguientes ingredientes inactivos: sabor a uva (natural), ácido clorhídrico, ácido láctico, agua purificada, benzoato de sodio, sucralosa y xilitol.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de Acción

Tofacitinib es un inhibidor de cinasa de Janus (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales producidas por la citoquina, o interacciones del receptor del factor de crecimiento en la membrana

celular, para influenciar los procesos celulares de la hematopoyesis y la función de las células inmunes. En cuanto a la vía de señalización, las JAK fosforilizan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés), los cuales modulan la actividad intracelular, incluida la expresión genética. El tofacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAK, evitando la fosforilización y activación de los STAT. Las enzimas JAK transmiten la señal de citoquina por medio del emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). El tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de las combinaciones de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y JAK2/JAK2 con IC<sub>50</sub> de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente. No obstante, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK y su efectividad terapéutica.

### 12.2 Farmacodinámica

El tratamiento con XELJANZ se asoció con reducciones dependientes de la dosis de células letales mortales naturales en circulación CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>, con reducciones máximas estimadas, producidas aproximadamente a las 8-10 semanas después del inicio de la terapia. Estos cambios generalmente se resuelven dentro de 2 a 6 semanas después de la interrupción del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de células B. Los cambios en el recuento de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de dichos cambios. Los niveles séricos totales de IgG, IgM e IgA después de una dosis de 6 meses en pacientes con artritis reumatoide, fueron inferiores a los de placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependieron de la dosis. Después del tratamiento con XELJANZ en pacientes con artritis reumatoide, se observaron reducciones rápidas de la proteína C-reactiva en suero (CRP, por sus siglas en inglés) y se mantuvieron durante toda la dosis. Los cambios en CRP observados con el tratamiento con XELJANZ no se revertieron completamente dentro de 2 semanas después de haber interrumpido el tratamiento, lo cual indica una mayor duración de actividad farmacodinámica, en comparación con la media vida farmacocinética. Se han observado cambios similares en células T, células B y CRP sérico en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque no se evaluó la reversibilidad. No se evaluaron las inmunoglobulinas séricas totales en pacientes con artritis psoriásica activa.

### 12.3 Farmacocinética

#### XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral

Después de la administración oral de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral, se logran concentraciones plasmáticas máximas de plasma dentro de 0.5-1 hora; la media vida de eliminación es de alrededor de 3 horas y se observó un aumento proporcional a la dosis en exposición sistémica en el rango de dosis terapéutica. Se logran concentraciones de equilibrio en 24-48 horas con una acumulación insignificante, luego de la administración dos veces al día.

#### XELJANZ XR

Después de la administración oral de XELJANZ XR, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 4 horas y la vida media es de alrededor de 6 a 8 horas. Se alcanzan concentraciones de equilibrio en 48 horas con una acumulación insignificante luego de la administración de una vez al día.

Tabla 7. Parámetros de Farmacocinética (FC) de XELJANZ/XELJANZ XR Después de Dosificaciones Orales Múltiples

Parámetros FC <sup>a</sup> (CV%)	XELJANZ		XELJANZ XR	
	5 mg Dos Veces al Día	10 mg Dos Veces al Día	11 mg Una Vez al Día	22 mg Una Vez al Día
Régimen de Dosificación				
AUC <sub>24</sub> (ng·hr/mL)	263.4 (15)	539.6 (22)	269.0 (18)	596.6 (19)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	42.7 (26)	84.7 (18)	38.2 (15)	83.8 (25)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	1.41 (40)	3.10 (54)	1.07 (69)	3.11 (43)
T <sub>max</sub> (horas)	1.0 (0.5 a 14.0 <sup>b</sup> )	0.8 (0.5 a 14.0 <sup>b</sup> )	4.0 (3.0 a 4.0)	4.0 (2.0 a 4.0)

<sup>a</sup> Los valores representan la media geométrica, excepto por T<sub>max</sub>, para el cual se muestra la mediana (rango). Abreviaturas: AUC<sub>24</sub> = área del perfil concentración-tiempo desde el momento 0 hasta 24 horas;

C<sub>max</sub> = concentración plasmática máxima; C<sub>min</sub> = concentración plasmática mínima; T<sub>max</sub> = tiempo para la C<sub>max</sub>;  
CV = Coeficiente de variación.

<sup>b</sup> Valores más allá de 12 horas fueron después de la dosis de la noche la cual se administró 12 horas después de la dosis de la mañana de XELJANZ dos veces al día.

### Absorción

#### XELJANZ

La biodisponibilidad oral absoluta de XELJANZ es de un 74%. La coadministración de XELJANZ con una comida alta en grasas no dio como resultado cambios en el AUC, mientras que la C<sub>max</sub> se redujo en un 32%. En ensayos clínicos, se administró XELJANZ sin tener en cuenta las comidas. [vea Dosis y Administración (2.1)].

#### XELJANZ XR

La coadministración de 11 y 22 mg de XELJANZ XR con una comida alta en grasa no dio como resultado cambios en el AUC mientras que la C<sub>max</sub> aumentó en un 27% y un 19%, respectivamente. El T<sub>max</sub> se extendió en aproximadamente 1 hora para los 11 mg y los 22 mg de XELJANZ XR.

### Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 L. El enlace a proteínas del tofacitinib es de aproximadamente un 40%. Tofacitinib se enlaza predominantemente a la albúmina y no parece enlazarse a la glicoproteína α<sub>1</sub>-ácido. Tofacitinib se distribuye uniformemente entre los glóbulos rojos y el plasma.

### Metabolismo y Excreción

Los mecanismos de eliminación para tofacitinib son aproximadamente de un 70% de metabolismo hepático y de un 30% de excreción renal del medicamento principal. El metabolismo de tofacitinib está mediado, principalmente, por el CYP3A4 con una contribución pequeña de CYP2C19. En un estudio radioetiquetado en humanos, más del 65% de la radiactividad circulante total estuvo causada por el tofacitinib sin cambios, mientras que el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, cada uno de los cuales causó menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica del tofacitinib se atribuye a la molécula principal.

### Farmacocinética en las Poblaciones de Pacientes

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que las características farmacocinéticas fueron similares entre los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y CU. El coeficiente de variación (%) en el AUC del tofacitinib fue, en general, similar entre los pacientes con distintas enfermedades, y fluctuó desde un 22% a un 34% (Tabla 8).



**Tabla 8. Exposición a XELJANZ en las Poblaciones de Pacientes con Dosis de 5 mg Dos Veces al Día y 10 mg Dos Veces al Día**

Parámetros Farmacocinéticos <sup>a</sup> Media Geométrica (CV%)	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día				XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día
	Artritis Reumatoide	Artritis Psoriásica	Espondilitis Anquilosante	Colitis Ulcerosa	Colitis Ulcerosa
AUC <sub>0-24ss</sub> (ng·h/mL)	504 (22.0%)	419 (34.1%)	381 (25.4%)	423 (22.6%)	807 (24.6%)

Abreviaturas: AUC<sub>0-24ss</sub> = área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo en 24 horas en estado de equilibrio; CV=coeficiente de variación.

<sup>a</sup> Parámetros farmacocinéticos estimados basados en análisis farmacocinéticos poblacionales.

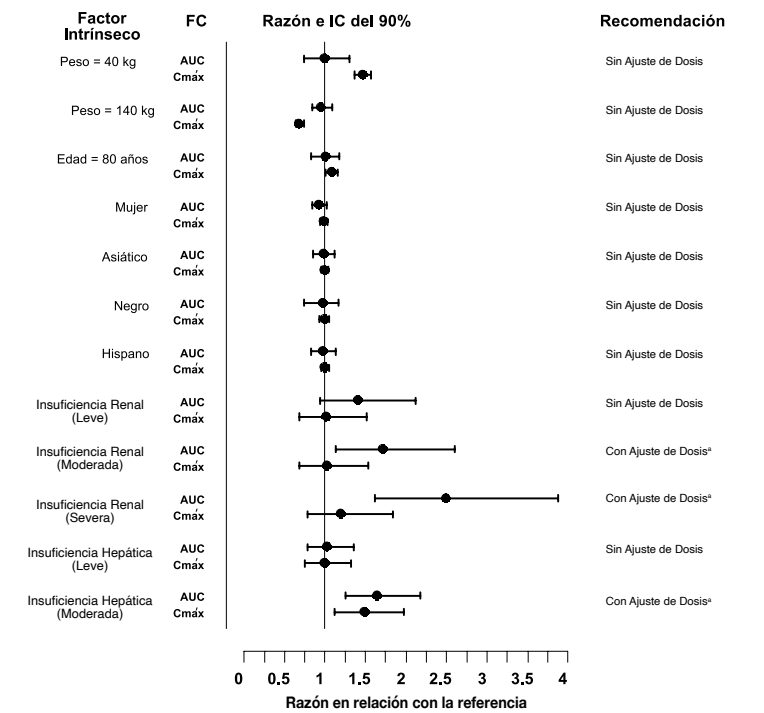
**Poblaciones Específicas**

Una evaluación de covariables como parte del análisis farmacocinético en poblaciones de pacientes adultos no indicó cambios clínicamente relevantes en la exposición al tofacitinib, después de tomar en cuenta las diferencias en la función renal (p.ej., eliminación de creatinina) entre pacientes, según la edad, el peso, el género y la raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, resultando en concentraciones máximas más elevadas (C<sub>max</sub>) y concentraciones mínimas más bajas (C<sub>min</sub>) en pacientes con menor peso. No obstante, esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

La evaluación de covariables como parte de los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes de pcJIA identificaron que el peso corporal impacta significativamente la exposición al tofacitinib, lo que sustenta la dosificación basada en el peso en esta población. No es necesario hacer otros ajustes de dosis basados en la edad, el género, la raza o la severidad de la enfermedad en pacientes con pcJIA.

El efecto de la insuficiencia renal y hepática y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib se muestra en la Figura 1.

**Figura 1. Impacto de Factores Intrínsecos en la Farmacocinética de Tofacitinib**



Nota: Los valores de referencia para comparaciones de peso, edad, sexo y raza son de 70 kg, 55 años, varón y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para datos de insuficiencia renal y hepática son sujetos con función normal renal y hepática.

\* Refiérase a Dosis y Administración (2.2, 2.3, 2.4) para ajuste de dosis en pacientes con AR, APs CU y pcJIA.

En sujetos con ESRD mantenidos en hemodiálisis, el AUC promedio fue aproximadamente un 40% más alto en comparación con datos históricos de sujetos sanos, consecuentes con una contribución del aclaramiento renal de aproximadamente un 30% al aclaramiento total de tofacitinib. Se recomienda hacer ajustes en la dosis en pacientes con AR, PsA, CU y pcJIA con ESRD mantenidos en hemodiálisis [vea Dosis y Administración (2.2, 2.3, 2.4)].

**Estudios de Interacciones entre Medicamentos**

**Potencial de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral de Ejercer Influencia en la Farmacocinética de otros Medicamentos**

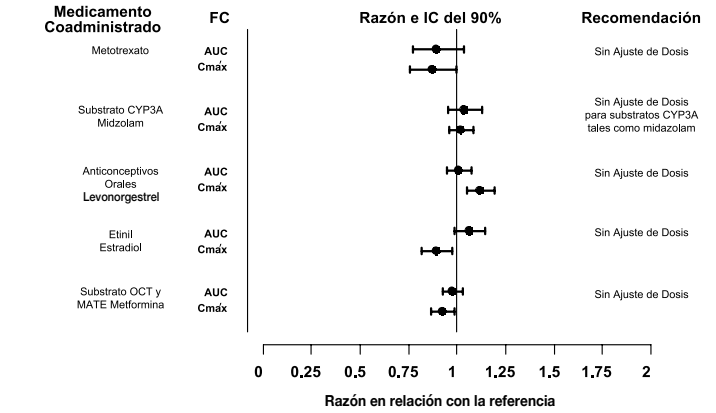
Los estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe significativamente ni induce la actividad de los principales CYP metabolizadores de medicamentos en los humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) a concentraciones que corresponden con las concentraciones de equilibrio C<sub>max</sub> de una dosis de 10 mg dos veces al día. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción con otros medicamentos en humanos y no mostraron cambios en la farmacocinética de midazolam, un substrato altamente sensible CYP3A4, cuando se coadministró con XELJANZ.

Estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de la uridina 5' difosfoglucoronosiltransferasas (UGT) [UGT 1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7], metabolizadora de medicamentos en humanos principal, en concentraciones que exceden 250 veces la C<sub>max</sub> en equilibrio de una dosis diaria de 10 mg dos veces al día.

En pacientes con artritis reumatoide, la eliminación oral de tofacitinib no varía con el paso del tiempo, lo cual indica que tofacitinib no normaliza la actividad de enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoide. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con XELJANZ/XELJANZ XR dé como resultado aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de substratos CYP en pacientes con artritis reumatoide.

Los datos *in vitro* indican que el potencial de que tofacitinib inhiba transportadores tales como la P-glicoproteína transportadores orgánicos aniónicos o catiónicos en concentraciones terapéuticas es bajo. Las recomendaciones de dosis para medicamentos coadministrados luego de la administración XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral se muestran en la Figura 2.

**Figura 2. Impacto de Tofacitinib en la Farmacocinética de Otros Medicamentos**

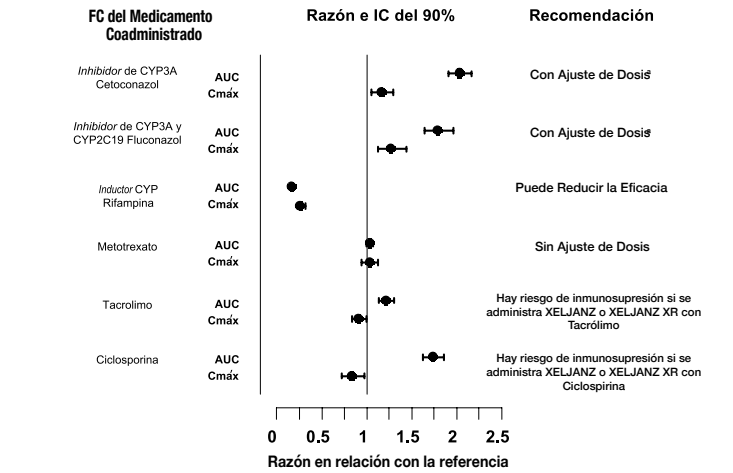


Nota: El Grupo de Referencia es la administración de medicamentos concurrentes solamente; OCT= Transportador Orgánico Catiónico; MATE= Extrusión Multimedicamentos y Compuestos Tóxicos

**Potencial de que Otros Medicamentos Ejercan Influencia en la Farmacocinética de Tofacitinib**

Puesto que el tofacitinib es metabolizado por CYP3A4, es probable la interacción con otros medicamentos que inhiben o inducen CYP3A4. Los inhibidores de CYP2C19 solo o de la P-glicoproteína probablemente no alterarán sustancialmente la farmacocinética del tofacitinib (vea la Figura 3).

**Figura 3. Impacto de Otros Medicamentos en la Farmacocinética de Tofacitinib**



Nota: El grupo de referencia es la administración de tofacitinib solo.

\* [vea Dosis y Administración (2.2, 2.3, 2.4), Interacciones entre Medicamentos (7)].

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad**

En un estudio de toxicología de 39 semanas, realizado con monos, el tofacitinib a niveles de exposición aproximadamente 6 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día) produjo linfomas. No se observaron linfomas en este estudio en niveles de exposición de 1 vez la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 0.5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).

Se evaluó el potencial carcinogénico del tofacitinib en estudios de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2 y en estudios de carcinogenicidad de 2 años en ratas. El tofacitinib, en niveles de exposición aproximadamente 34 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 17 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 200 mg/kg/día) no resultó carcinogénico en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses en ratas Sprague-Dawley, el tofacitinib causó tumores de células de Leydig benignos, hibernomas (malignidad de tejido adiposo marrón), y timomas benignos en dosis superiores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición con la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 21 veces la dosis de 10 mg dos veces al día a base del AUC). Se desconoce si existe el riesgo de que aparezcan los tumores de células de Leydig benignos en humanos.

Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana. Dio positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberración cromosomática *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en ausencia de enzimas metabólicas. El tofacitinib fue negativo en el ensayo micronucleo *in vivo* en ratas y en el ensayo *in vitro* CHO-HGPRT, así como en el ensayo de síntesis de ADN no programada de hepatocitos *in vivo* en ratas.

En ratas, tofacitinib en niveles de exposición aproximadamente 17 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 8.3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 10 mg/kg/día) redujo la fertilidad en las hembras debido al aumento de la pérdida posterior al implante. No se registró deterioro de la fertilidad de las ratas hembra en niveles de exposición a tofacitinib iguales a la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 0.5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 1 mg/kg/día). Los niveles de exposición a tofacitinib aproximadamente 133 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 67 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (a base del AUC en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvieron efecto en la fertilidad de los varones, en la movilidad ni en la concentración de los espermatozoides.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Artritis Reumatoide

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ incluyó seis ensayos de rango de dosis y cinco ensayos confirmatorios. Aunque otras dosis han sido estudiadas, la dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día. No se recomienda XELJANZ 10 mg dos veces al día para el tratamiento de artritis reumatoide [vea Dosis y Administración (2.2)].

#### Estudios Confirmatorios

El Estudio RA-I (NCT00814307) fue un estudio de monoterapia de 6 meses de duración en el cual 610 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que habían tenido una respuesta inadecuada a un DMARD (no biológico o biológico), recibieron XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día o placebo. En la visita del tercer mes, todos los pacientes seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con placebo fueron trasladados de forma ciega a un segundo tratamiento predeterminado con XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración primarios en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron respuestas ACR20, los cambios en el Cuestionario de Evaluación de la Salud – Índice de Discapacidad (HAQ-DI), y tasas de Puntaje de Actividad de Enfermedad DAS28-4(ESR) inferiores a 2.6.

El Estudio RA-II (NCT00856544) fue un estudio de 12 meses en el cual 792 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que habían tenido una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico, recibieron XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día o placebo agregado a un tratamiento con DMARD de trasfondo (excluidos los tratamientos con inmunosupresores potentes tales como la azatioprina o la ciclosporina). En la visita del Mes 3, los pacientes que no presentaron respuesta pasaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado de XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día. Al final del Mes 6, todos los pacientes de placebo pasaron a su segundo tratamiento predeterminado de modo ciego. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, los cambios en HAQ-DI en el Mes 3 y tasas de DAS28-4(ESR) inferiores a 2.6 en el Mes 6.

El Estudio RA-III (NCT00853385) fue un estudio de 12 meses efectuado en 717 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que mostraron una respuesta inadecuada a MTX. Los pacientes recibieron XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg subcutáneamente cada dos semanas o placebo agregado a MTX de trasfondo. Los pacientes de placebo pasaron a otros tratamientos como en el Estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, HAQ-DI en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) inferior a 2.6 en el Mes 6.

El Estudio RA-IV (NCT00847613) fue un estudio de 2 años con un análisis planificado una vez cumplido el primer año, en el cual 797 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que mostraron una respuesta inadecuada a MTX, recibieron XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día, o placebo agregado al MTX de trasfondo. Los pacientes con placebo pasaron a otros tratamientos al igual que en el Estudio II. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, el cambio medio del valor inicial en la puntuación total van der Heijde Sharp modificada (mTSS) en el Mes 6, HAQ-DI en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) inferior a 2.6 en el Mes 6.

El Estudio RA-V (NCT00960440) fue un estudio de 6 meses en el cual 399 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que mostraron una respuesta inadecuada a al menos un agente biológico bloqueador de TNF aprobado, recibieron XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día o placebo agregado al MTX de trasfondo. En la visita del Mes 3, todos los pacientes seleccionados aleatoriamente para tratamiento con placebo pasaron de modo ciego a un segundo tratamiento predeterminado de XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día. Los criterios de valoración primarios en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, HAQ-DI y DAS28-4(ESR) inferior a 2.6.

El estudio RA-VI (NCT01039688) fue un estudio de monoterapia de 2 años, con un análisis planificado en el año 1, en el cual 952 pacientes que no habían recibido tratamiento previo con MTX, y tenían artritis reumatoide activa de moderada a severa, recibieron XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día o ajuste de la dosis de MTX durante un periodo de 8 semanas hasta 20 mg por semana. Los criterios de valoración primarios fueron el cambio medio desde el valor inicial en la puntuación total van der Heijde Sharp modificada (mTSS) en el Mes 6, y la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR70 en el Mes 6.

#### Respuesta Clínica

Los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ que lograron respuestas ACR20, ACR50, y ACR70 en los Estudios RA-I, IV y V se muestran en la Tabla 9. Se observaron resultados similares en los Estudios RA-II y III. En los estudios RA-I al V, los pacientes tratados con dosis de 5 mg dos veces al día de XELJANZ tuvieron mayores índices de respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 que los que tomaron placebo, con o sin tratamiento con DMARD de trasfondo, en el Mes 3 y en el Mes 6. Se observaron mayores índices de respuesta ACR20 a las 2 semanas en comparación con el placebo. En los estudios de 12 meses, los índices de respuesta de ACR en pacientes tratados con XELJANZ fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

**Tabla 9: Proporción de Pacientes con Respuesta ACR**

	Porcentaje de Pacientes					
	Monoterapia en Pacientes con Respuesta Inadecuada a DMARD No Biológico o Biológico <sup>c</sup>		Pacientes con Respuesta Inadecuada a MTX <sup>d</sup>		Pacientes con Respuesta Inadecuada a Bloqueador de TNF <sup>e</sup>	
	Estudio I		Estudio IV		Estudio V	
N <sup>a</sup>	PBO	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día + MTX	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día + MTX
	122	243	160	321	132	133
ACR20						
Mes 3	26%	59%	27%	55%	24%	41%
Mes 6	NA <sup>b</sup>	69%	25%	50%	NA	51%
ACR50						
Mes 3	12%	31%	8%	29%	8%	26%
Mes 6	NA	42%	9%	32%	NA	37%
ACR70						
Mes 3	6%	15%	3%	11%	2%	14%
Mes 6	NA	22%	1%	14%	NA	16%

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

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

<sup>c</sup> Respuesta inadecuada a, al menos, un DMARD (biológico o no biológico), debida a la falta de eficacia o toxicidad.

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

<sup>e</sup> Respuesta inadecuada a, al menos, un bloqueador de TNF, debida a la falta de eficacia e/o intolerancia.

En el Estudio RA-IV, una mayor proporción de pacientes tratados con XELJANZ 5 o 10 mg dos veces al día más MTX logró un nivel bajo de actividad de la enfermedad, según lo medido por un DAS28-4(ESR) inferior a 2.6 a los 6 meses, en comparación con los tratados solamente con MTX (Tabla 10).

**Tabla 10: Proporción de Pacientes con DAS28-4(ESR) Inferior a 2.6 con Número de Articulaciones Activas Residuales**

DAS28-4(ESR) Inferior a 2.6	Estudio IV	
	Placebo + MTX	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día + MTX
	160	321
Proporción de pacientes con respuesta en el Mes 6 (n)	1% (2)	6% (19)
De los pacientes con respuesta, proporción con 0 articulaciones activas (n)	50% (1)	42% (8)
De los pacientes con respuesta, proporción con 1 articulación activa (n)	0	5% (1)
De los pacientes con respuesta, proporción con 2 articulaciones activas (n)	0	32% (6)
De los pacientes con respuesta, proporción con 3 articulaciones activas o más (n)	50% (1)	21% (4)

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta de ACR para el Estudio RA-IV se muestran en la Tabla 11. Se observaron resultados similares para XELJANZ en los Estudios RA-I, II, III, V y VI.

**Tabla 11: Componentes de Respuesta de ACR en el Mes 3**

Componente (media) <sup>a</sup>	Estudio IV			
	Valor Inicial	Mes 3 <sup>a</sup>	Valor Inicial	Mes 3 <sup>a</sup>
Número de articulaciones doloradas (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (13)	18 (14)
Número de articulaciones hinchadas (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (9)	10 (9)
Dolor <sup>b</sup>	58 (23)	34 (23)	55 (24)	47 (24)
Evaluación global del paciente <sup>b</sup>	58 (24)	35 (23)	54 (23)	47 (24)
Índice de discapacidad (HAQ-DI) <sup>c</sup>	1.41 (0.68)	0.99 (0.65)	1.32 (0.67)	1.19 (0.68)
Evaluación global del médico <sup>b</sup>	59 (16)	30 (19)	56 (18)	43 (22)
CRP (mg/L)	15.3 (19.0)	7.1 (19.1)	13.7 (14.9)	14.6 (18.7)

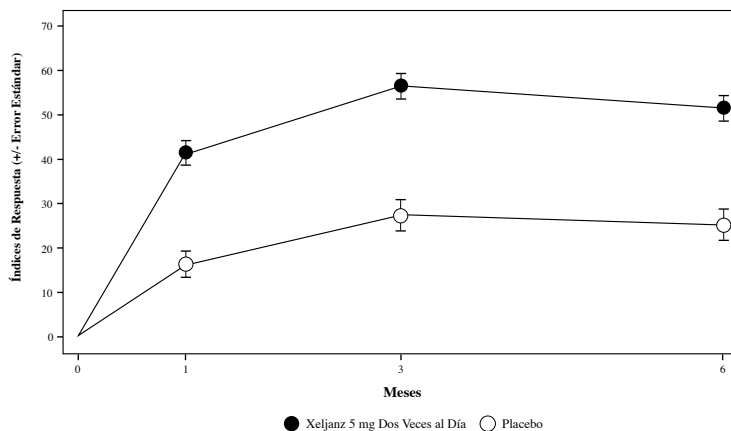
<sup>a</sup> Los datos mostrados son la media (Desviación Estándar) en el Mes 3.

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

<sup>c</sup> Índice de Discapacidad en el Cuestionario de Evaluación de la Salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

El porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 por visita para el Estudio RA-IV se muestra en la Figura 5. Se observaron respuestas similares para XELJANZ en los Estudios RA-I, II, III, V y VI.

**Figura 4: Porcentaje de Pacientes con Respuesta ACR20 por Visita para el Estudio RA-IV**



Se utilizó imputación de pacientes sin respuesta. Los pacientes que se retiraron del estudio fueron contados como fracasos, al igual que aquellos que no presentaron al menos un 20% de mejora en los recuentos de la articularcional Mes 3.

#### Respuesta Radiográfica

Se realizaron dos estudios para evaluar el efecto de XELJANZ en el daño estructural de las articulaciones. En los Estudios RA-IV y RA-VI, se evaluó radiográficamente la progresión del daño estructural de las articulaciones y se expresó como cambio desde el valor inicial en la puntuación mTSS y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio de las articulaciones, en los Meses 6 y 12. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en la puntuación mTSS menor de o igual a 0).

En el Estudio RA-IV, XELJANZ 5 mg dos veces al día redujo la media del progreso del daño estructural (no significativo en términos estadísticos) como se muestra en la Tabla 12. Los análisis de las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio entre las articulaciones fueron compatibles con los resultados generales.

En el grupo de placebo más MTX, el 74% de los pacientes no experimentó progreso radiográfico en el Mes 6 en comparación con el 84% de los pacientes tratados con XELJANZ más MTX 5 mg dos veces al día.

En el Estudio RA-VI, la monoterapia de XELJANZ inhibió la progresión del daño estructural en comparación con el MTX en los Meses 6 y 12, según se muestra en la Tabla 12. Los análisis de las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio entre las articulaciones fueron compatibles con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 55% de los pacientes no experimentaron progreso radiográfico en el Mes 6 en comparación con el 73% de los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día.

**Tabla 12: Cambios Radiográficos en los Meses 6 y 12**

Estudio IV			
	Placebo N=139 Media (SD) <sup>a</sup>	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día N=277 Media (SD) <sup>a</sup>	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día Diferencia Media en Comparación con el Placebo <sup>b</sup> (CI)
mTSS <sup>c</sup>			
Valor inicial	33 (42)	31 (48)	-
Mes 6	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)
Estudio VI			
	MTX N=166 Media (SD) <sup>a</sup>	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día N=346 Media (SD) <sup>a</sup>	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día Diferencia Media en Comparación con MTX <sup>b</sup> (CI)
mTSS <sup>c</sup>			
Valor inicial	17 (29)	20 (40)	-
Mes 6	0.8 (2.7)	0.2 (2.3)	-0.7 (-1.0, -0.3)
Mes 12	1.3 (3.7)	0.4 (3.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)

<sup>a</sup> SD = Desviación Estándar

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

<sup>c</sup> Los datos del Mes 6 y el Mes 12 son cambios medios a partir del valor inicial.

#### Respuesta de Función Física

La mejoría en la función física se midió mediante el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día demostraron una mayor mejoría del valor inicial en la función física en comparación con el placebo en el Mes 3.

La diferencia media (IC del 95%) del placebo en mejora HAQ-DI del valor inicial en el Mes 3 en el Estudio RA-III fue de -0.22 (-0.35, -0.10) en pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día. Se obtuvieron resultados similares en los Estudios RA-I, II, IV y V. En los ensayos de 12 meses, los resultados HAQ-DI en pacientes tratados con XELJANZ fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

#### Otros Resultados Relacionados a la Salud

Se evaluó el estado de salud general usando el Formulario Corto (SF-36) de la encuesta de salud. En los Estudios RA-I, IV y V, los pacientes que recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día demostraron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con el placebo en el resumen del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés), el resumen del componente mental (MCS, por sus siglas en inglés) y en los 8 dominios del SF-36 en el Mes 3.

#### 14.2 Artritis Psoriásica

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó 2 estudios confirmatorios, multicéntricos, aleatorios, doble ciego, controlados con placebo en 816 pacientes de 18 años o mayores (PsA-I y PsA-II). A pesar de que se han estudiado otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ es 5 mg dos veces al día. No se recomienda la dosis de XELJANZ 10 mg para el tratamiento de artritis psoriásica [vea Dosis y Administración (2.2)]. Los pacientes tenían artritis psoriásica activa por al menos 6 meses según los Criterios de Clasificación para la Artritis Psoriásica (CASPAR, por sus siglas en inglés), de al menos 3 articulaciones sensibles/dolorosas y al menos 3 articulaciones hinchadas y psoriasis en placa activa. Los pacientes asignados al azar y tratados entre los 2 estudios clínicos representaron distintos subtipos de artritis psoriásica en la evaluación, incluidos <5 articulaciones o afectación asimétrica (21%), ≥5 articulaciones afectadas (90%), afectación de la articulación interfalángica distal (DIP, por sus siglas en inglés) (61%), artritis mutilante (8%) y espondilitis (19%). Los pacientes en estos estudios clínicos tenían un diagnóstico de artritis psoriásica por un promedio (desviación estándar) de 7.7 (7.2) años. Desde el inicio, el 80% y el 53% de los pacientes tenía entesitis y dactilitis, respectivamente. Desde el inicio, se les requirió a los pacientes recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico (el 79% recibió metotrexato, el 13% recibió sulfasalazina, el 7% recibió leflunomida, el 1% recibió otro DMARD no biológico). En ambos estudios, los criterios de valoración principales fueron una respuesta ACR20 y el cambio desde el inicio en HAQ-DI para el Mes 3.

El PsA-I fue un Estudio clínico de 12 meses de duración en 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico (el 67% y el 33% no respondieron adecuadamente a 1 DMARD no biológico y ≥2 DMARD no biológicos, respectivamente) y que nunca hubiesen recibido tratamiento con un bloqueador de TNF. Los pacientes fueron asignados al azar a razón de 2:2:2:1:1 a recibir 5 mg de XELJANZ dos veces al día; 10 mg de XELJANZ dos veces al día; 40 mg adalimumab subcutáneo una vez cada 2 semanas, secuencia de tratamiento de placebo a 5 mg de XELJANZ dos veces al día o secuencia de tratamiento de placebo a 10 mg de XELJANZ dos veces al día, respectivamente; se añadió el medicamento del estudio al tratamiento de DMARD no biológico de trasfondo. Para la visita del Mes 3, los pacientes asignados al azar al tratamiento de placebo fueron adelantados de forma ciega a una dosis predeterminada de 5 mg o 10 mg dos veces al día de XELJANZ. El Estudio PsA-I no estuvo diseñado para demostrar no inferioridad ni superioridad al adalimumab.

El PsA-II fue un estudio clínico de 6 meses de duración en 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 1 bloqueador de TNF aprobado (66%, 19% y 15% no respondieron adecuadamente a 1 bloqueador de TNF, 2 bloqueadores de TNF y ≥3 bloqueadores de TNF, respectivamente). Los pacientes fueron asignados al azar a razón de 2:2:1:1 a recibir 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 10 mg de XELJANZ dos veces al día, secuencia de tratamiento de placebo a 5 mg de XELJANZ dos veces al día o secuencia de tratamiento de placebo a 10 mg de XELJANZ dos veces al día, respectivamente; se añadió el medicamento del estudio al tratamiento de DMARD no biológico de trasfondo. Para la visita del Mes 3, los pacientes en placebo fueron adelantados de forma ciega a una dosis predeterminada de 5 mg o 10 mg de XELJANZ dos veces al día, como en el Estudio PsA-I.

#### Respuesta Clínica

En el Mes 3, los pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día tuvieron índices de respuestas más altas (p<0.05) versus placebo en ACR20, ACR50 y ACR70 en el Estudio PsA-I y en ACR20 y ACR50 en el Estudio PsA-II; la respuesta ACR70 también fue más alta para 5 mg de XELJANZ dos veces al día versus placebo en el Estudio PsA-II, aunque las diferencias versus placebo no fueron estadísticamente significativas (p>0.05) (Tablas 13 y 14).

**Tabla 13: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR en el Estudio PsA-I\* [Respuesta Inadecuada a DMARD No Biológico (Sin Nunca Haber Usado un Bloqueador de TNF)]**

Grupo de Tratamiento	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	
		Respuesta	Diferencia (%) 95% CI de Placebo
N <sup>a</sup>	105	107	
Mes 3			
ACR20	33%	50%	17.1 (4.1, 30.2)
ACR50	10%	28%	18.5 (8.3, 28.7)
ACR70	5%	17%	12.1 (3.9, 20.2)

Los sujetos para los cuales no había datos fueron considerados como que no respondieron.

\* Los sujetos recibieron un DMARD no biológico concomitante.

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

**Tabla 14: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR en el Estudio PsA-II\* (Respuesta Inadecuada a un Bloqueador de TNF)**

Grupo de Tratamiento	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	
		Respuesta	Diferencia (%) 95% CI de Placebo
N <sup>a</sup>	131	131	
Mes 3			
ACR20	24%	50%	26.0 (14.7, 37.2)
ACR50	15%	30%	15.3 (5.4, 25.2)
ACR70	10%	17%	6.9 (-1.3, 15.1)

Los sujetos para los cuales no había datos fueron considerados como que no respondieron.

\* Los sujetos recibieron un DMARD no biológico concomitante.

<sup>a</sup> N es el número de pacientes asignados al azar y tratados.

Las mejorías desde el inicio en los componentes de los criterios de respuesta ACR para ambos estudios se muestran en la Tabla 15.

**Tabla 15: Componentes de la Respuesta ACR al Inicio y al Mes 3 en los Estudios PsA-I y PsA-II**

Grupo de Tratamiento	Respuesta inadecuada a DMARD No Biológico (sin nunca haber usado un Bloqueador de TNF)		Respuesta Inadecuada a un Bloqueador de TNF	
	Estudio PsA-I*		Estudio PsA-II*	
	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día
N al inicio	105	107	131	131
Componente ACR <sup>b</sup>				
Número de articulaciones sensibles/dolorosas (0-68)				
Inicio	20.6	20.5	19.8	20.5
Mes 3	14.6	12.2	15.1	11.5
Número de articulaciones hinchadas (0-66)				
Inicio	11.5	12.9	10.5	12.1
Mes 3	7.1	6.3	7.7	4.8
Evaluación del paciente del dolor de artritis <sup>b</sup>				
Inicio	53.2	55.7	54.9	56.4
Mes 3	44.7	34.7	48.0	36.1
Evaluación Global del Paciente de la Artritis <sup>b</sup>				
Inicio	53.9	54.7	55.8	57.4
Mes 3	44.4	35.5	49.2	36.9
HAQ-DI <sup>c</sup>				
Inicio	1.11	1.16	1.25	1.26
Mes 3	0.95	0.81	1.09	0.88
Evaluación Global del Médico de la Artritis <sup>b</sup>				
Inicio	53.8	54.6	53.7	53.5
Mes 3	35.4	29.5	36.4	27.0
CRP (mg/L)				
Inicio	10.4	10.5	12.1	13.8
Mes 3	8.6	4.0	11.4	7.7

\* Los sujetos recibieron un DMARD no biológico concomitante.

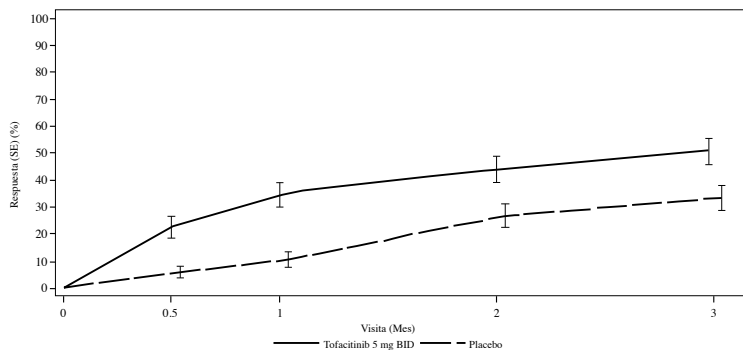
<sup>a</sup> Los datos que se muestran son valores medios al inicio y al Mes 3.

<sup>b</sup> Escala Visual Analógica (VAS): 0 = mejor, 100 = peor.

<sup>c</sup> HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar y actividades.

El porcentaje de las respuestas ACR20 por visita para el Estudio PsA-I se muestra en la Figura 6. Respuestas similares fueron observadas en el Estudio PsA-II. En ambos estudios, las mejorías en las respuestas ACR20 con XELJANZ fueron observadas en la primera visita después del inicio (Semana 2).

**Figura 5: Porcentaje de Respuestas ACR20 Por Visita Hasta el Mes 3 en el Estudio PsA-I\***



BID=dos veces al día; SE=error estándar

Los sujetos para los cuales no había datos fueron considerados como que no respondieron.

\* Los sujetos recibieron un DMARD no biológico concomitante

En pacientes con artritis psoriásica activa, se observó evidencia de beneficio en entesitis y dactilitis con el tratamiento de XELJANZ.

#### Función Física

La mejoría en el funcionamiento físico fue medida mediante HAQ-DI. Los pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor ( $p \leq 0.05$ ) desde el inicio en el funcionamiento físico en comparación con placebo para el Mes 3 (Tabla 16).

**Tabla 16: Cambio desde el Inicio en HAQ-DI en los Estudios PsA-I y PsA-II**

Grupo de Tratamiento	Cambios Medios en los Mínimos Cuadrados Desde el Inicio en HAQ-DI para el Mes 3			
	Respuestas Inadecuadas a DMARD No Biológico <sup>b</sup> (sin nunca haber usado un Bloqueador de TNF)		Respuestas Inadecuadas a un Bloqueador de TNF <sup>c</sup>	
	Estudio PsA-I*		Estudio PsA-II*	
Placebo	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	
N <sup>a</sup>	104	107	131	129
Cambio en LSM del Inicio	-0.18	-0.35	-0.14	-0.39
Diferencia de Placebo (95% CI)	-	-0.17 (-0.29, -0.05)	-	-0.25 (-0.38, -0.13)

\* Los sujetos recibieron un DMARD no biológico concurrentemente.

<sup>a</sup> N es el número total de sujetos en el análisis estadístico.

<sup>b</sup> Respuesta inadecuada a al menos un DMARD no biológico debido a falta de eficacia y/o intolerabilidad.

<sup>c</sup> Respuesta inadecuada a al menos un bloqueador de TNF debido a falta de eficacia y/o intolerabilidad.

En el Estudio PsA-I, el índice de respuesta HAQ-DI (se define respuesta como tener una mejoría en comparación con el inicio de  $\geq 0.35$ ) para el Mes 3 fue de un 53% en pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día y de un 31% en pacientes que recibieron placebo. Se observaron respuestas similares en el Estudio PsA-II.

#### Otros Resultados Relacionados a la Salud

Se evaluó la condición general de salud usando la encuesta de salud Formulario Corto (SF-36, por sus siglas en inglés). En los Estudios PsA-I y PsA-II, los pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día tuvieron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con placebo en la puntuación del Resumen de Componente Físico (Physical Component Summary, PCS), pero no en la puntuación del Resumen de Componente Mental (Mental Component Summary, MCS) para el Mes 3. Los pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día informaron una mejoría consecuentemente mayor relativa al placebo en los dominios de Funcionamiento Físico, Dolor Corporal, Vitalidad y Funcionamiento Social, pero no en el Rol Físico, Salud General, Rol Emocional o Salud Mental.

#### Respuesta Radiográfica

No se pudo establecer el efecto del tratamiento en la inhibición del progreso radiográfico en la artritis psoriásica de los resultados del Estudio PsA-I.

#### 14.3 Espondilitis Anquilosante

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó un estudio confirmatorio controlado con placebo (Estudio AS-I). Los pacientes padecían de enfermedad activa, según definido por el Índice de Actividad de Enfermedad Espondilitis Anquilosante (BASDAI) y el puntaje de dolor de espalda (pregunta 2 de BASDAI) de mayor o igual a 4 a pesar del uso de un medicamento antiinflamatorio no esteroide (AINES), corticosteroides o terapia de antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD).

#### Estudio confirmatorio (Estudio AS-I)

El Estudio AS-I fue un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo de 48 semanas de duración en 269 pacientes adultos que habían tenido una respuesta inadecuada (respuesta clínica inadecuada o intolerancia) a al menos 2 AINES. Los pacientes fueron aleatorizados y tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día o placebo por 16 semanas de tratamiento ciego para luego todos recibir tratamiento de 5 mg de XELJANZ dos veces al día por 32 semanas adicionales. El criterio de valoración principal fue evaluar la proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS20 para la Semana 16.

Aproximadamente, el 7% y el 21% de los pacientes usaron metotrexato o sulfasalazina de forma concomitante, respectivamente, desde el inicio hasta la Semana 16. El 22% de los pacientes tuvieron una respuesta inadecuada a 1 o 2 bloqueadores del TNF.

#### Respuesta Clínica

Los pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día lograron mayores mejoras en las respuestas de ASAS20 y ASAS 40 en comparación con placebo en la Semana 16 (Tabla 17). Se observaron resultados coherentes en el subgrupo de pacientes con una respuesta inadecuada a los bloqueadores del TNF tanto en ASAS20 (criterio de valoración principal) como en ASAS40 (criterio de valoración secundario) en la Semana 16 (Tabla 17).

**Tabla 17: Respuestas de ASAS20 y ASAS40 en la Semana 16, Estudio AS-I**

	Placebo	5 mg de XELJANZ Dos Veces al Día	Diferencia de Placebo (IC 95%)
Todos los pacientes (N)	N=136	N=133	
Respuesta ASAS20*, %	29	56	27 (16, 38)**
Respuesta ASAS40*, %	13	41	28 (18, 38)**
Pacientes RA a iTNF (N)	N=30	N=29	
Respuesta ASAS20, %	17	41	25 (2, 47)
Respuesta ASAS40, %	7	28	21 (2, 39)

\* controlada para error tipo I

\*\* valor  $p < 0.0001$

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza, RA a iTNF = respuesta inadecuada a inhibidor del factor de necrosis tumoral.

Las mejoras en los componentes de las respuestas ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad fueron mayores con 5 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con placebo según se muestra en la Tabla 18.

**Tabla 18: Componentes ASAS y otras medidas de actividad de la enfermedad en la Semana 16, Estudio AS-I**

Componentes ASAS	Placebo (N=136)		5 mg de XELJANZ dos veces al día (N=133)		Diferencia de Placebo (IC 95%) <sup>g</sup>
	Inicio (promedio)	Semana 16 (cambio MMC desde el inicio) <sup>g</sup>	Inicio (promedio)	Semana 16 (cambio MMC desde el inicio) <sup>g</sup>	
— Evaluación Global del Paciente de la Actividad de la Enfermedad (0-10) <sup>a,*</sup>	7.0	-1.0	6.9	-2.5	-1.5 (-2.00, -0.97)**
— Dolor de la columna vertebral total (0-10) <sup>a,*</sup>	6.9	-1.1	6.9	-2.6	-1.5 (-2.00, -1.03)**
— BASFI (0-10) <sup>b,*</sup>	5.9	-0.8	5.8	-2.0	-1.2 (-1.64, -0.79)**
— Inflamación (0-10) <sup>c,*</sup>	6.8	-1.1	6.6	-2.8	-1.7 (-2.13, -1.18)**
Puntaje de BASDAI <sup>d</sup>	6.5	-1.2	6.4	-2.6	-1.4 (-1.86, -0.98)**
BASMI <sup>e,*</sup>	4.4	-0.1	4.5	-0.6	-0.5 (-0.66, -0.36)**
hsCRP <sup>f,*</sup> (mg/dL)	1.8	-0.1	1.6	-1.1	-0.9 (-1.17, -0.69)**

\* controlada para error tipo I.

\*\*  $p < 0.0001$ .

<sup>a</sup> Medida de una escala de calificación numérica en que 0=no activo o ningún dolor, 10=muy activo o dolor más severo.

<sup>b</sup> Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante de Bath medido en una escala de calificación numérica en que 0=fácil y 10=imposible.

<sup>c</sup> Inflamación es la media de dos autoevaluaciones de rigidez informadas por el paciente en BASDAI.

<sup>d</sup> Puntaje total del Índice de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante de Bath.

<sup>e</sup> Índice de metrología de Espondilitis Anquilosante de Bath.

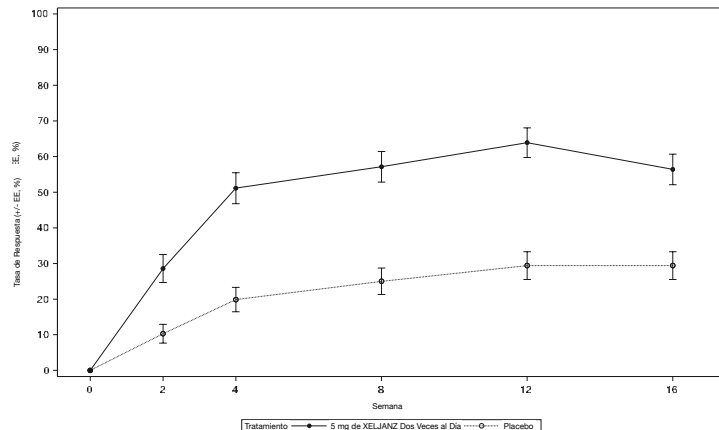
<sup>f</sup> Proteína C reactiva de alta sensibilidad.

<sup>g</sup> Los estimados se generan a base de un modelo mixto de medidas repetidas usando datos en tratamiento y sin tratamiento.

MMC = medias de mínimos cuadrados.

El porcentaje de pacientes que lograron respuesta ASAS20 por visita se muestra en la Figura 6.

**Figura 6: Respuesta ASAS20 a lo Largo del Tiempo Hasta la Semana 16, Estudio AS-I**



EE=Error estándar

Los pacientes con datos incompletos fueron tratados como no respondedores.

#### Otros Resultados Relacionados a la Salud

Los pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día lograron mayores mejoras desde el inicio en la Calidad de Vida Espondilitis Anquilosante (ASQoL, por sus siglas en inglés) (-4.00 v. -2.0) en comparación con los pacientes tratados con placebo en la Semana 16.

#### 14.4 Colitis Ulcerosa

##### Ensayos de Inducción (Estudio UC-I [NCT01465763] y el Estudio UC-II [NCT01458951])

En dos ensayos de inducción idénticos (UC-I y UC-II), 1139 pacientes fueron asignados al azar (598 y 541 pacientes, respectivamente) a 10 mg de XELJANZ dos veces al día o placebo con una razón de asignación al tratamiento de 4:1. Estos ensayos incluyeron pacientes adultos con CU activa de moderada a severa (puntuación de Mayo total de 6 a 12, con una subpuntuación endoscópica de al menos 2, y una subpuntuación de sangrado rectal de al menos 1) y que no respondieron o eran intolerantes a al menos 1 de los siguientes tratamientos: corticosteroides orales o intravenosos, azatioprina, 6-MP o bloqueadores de TNF. XELJANZ está indicado para pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a los bloqueadores de TNF [vea Indicaciones y Uso (1)].

Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante el índice de la puntuación de Mayo (0 al 12), la cual consta de cuatro subpuntuaciones (0 al 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las heces, sangrado rectal, hallazgos endoscópicos y evaluación global del médico. Se definió una subpuntuación endoscópica de 2 mediante eritema significativo, ausencia de un patrón vascular, cualquier friabilidad y erosiones; se definió una subpuntuación endoscópica de 3 mediante sangrado espontáneo y ulceración.

Se les permitió a los pacientes usar dosis estables de aminosalicilatos y corticosteroides orales (dosis diarias de prednisona equivalentes hasta de 25 mg). Durante estos estudios, no se les permitieron inmunosupresores concurrentes (inmunomoduladores o terapias biológicas orales) a los pacientes con CU.

Un total de un 52%, 73% y 72% de los pacientes no habían respondido o fueron intolerantes a los bloqueadores de TNF (51% en el estudio UC-I y 52% en el estudio UC-II), a corticosteroides (75% en el estudio UC-I y un 71% en el estudio UC-II) y/o a inmunosupresores (74% en el estudio UC-I y 70% en el estudio UC-II), respectivamente.

Se administraron corticosteroides orales como tratamiento concurrente para la CU al 47% de los pacientes (45% en el estudio UC-I y un 48% en el estudio UC-II) y un 71% recibieron aminosalicilatos concurrentes para el tratamiento de CU (71% en el estudio UC-I y un 72% en el estudio UC-II). Las características clínicas de inicio fueron, por lo general, similares entre los pacientes tratados con XELJANZ y los pacientes que recibieron placebo.

El criterio de valoración principal del estudio UC-I y el estudio UC-II fue la proporción de pacientes en remisión para la Semana 8, y el criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes con mejorías en la apariencia endoscópica de la mucosa para la Semana 8.

Los resultados de eficacia del estudio UC-I y el estudio UC-II basados en las endoscopias leídas a nivel central se muestran en la Tabla 17.

Los resultados de eficacia del Estudio UC-1 y el Estudio UC-11 basados en resultados de endoscopias leídas a nivel central se muestran en la Tabla 19.

**Tabla 19: Proporción de Pacientes que Lograron los Criterios Primarios y Secundarios Clave de Eficacia para la Semana 8 (Estudio de Inducción UC-I y el Estudio UC-II, Endoscopias Leídas a Nivel Central)**

<i>Estudio UC-I</i>			
Criterio de Valoración	Placebo	5 mg de XELJANZ Dos Veces al Día	Diferencia en Tratamiento versus Placebo (IC 95%)
<b>Remisión para la Semana 8<sup>a</sup></b>			
Población total	N=122 8%	N=476 18%	10%* (4.3, 16.3)
Falta de respuesta a bloqueador de TNF previo <sup>b</sup>	N=64 2%	N=243 11%	
Con respuesta a bloqueador de TNF previo <sup>c</sup>	N=58 16%	N=233 26%	
<b>Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa para la Semana 8<sup>d</sup></b>			
Población total	N=122 16%	N=476 31%	16%** (8.1, 23.4)
Falta de respuesta a bloqueador de TNF previo <sup>b</sup>	N=64 6%	N=243 23%	
Con respuesta a bloqueador de TNF previo <sup>c</sup>	N=58 26%	N=233 40%	
<i>Estudio UC-II</i>			
Criterio de Valoración	Placebo	10 mg de XELJANZ Dos Veces al Día	Diferencia en Tratamiento (IC 95%)
<b>Remisión para la Semana 8<sup>a</sup></b>			
Población total	N=112 4%	N=429 17%	13%** (8.1, 17.9)
Falta de respuesta a bloqueador de TNF previo <sup>b</sup>	N=60 0%	N=222 12%	
Con respuesta a bloqueador de TNF previo <sup>c</sup>	N=52 8%	N=207 22%	
<b>Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa para la Semana 8<sup>d</sup></b>			
Población total	N=112 12%	N=429 28%	17%** (9.5, 24.1)
Falta de respuesta a bloqueador de TNF previo <sup>b</sup>	N=60 7%	N=222 22%	
Con respuesta a bloqueador de TNF previo <sup>c</sup>	N=52 17%	N=207 36%	

\* p-value <0.01, \*\* p-value <0.001.

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes en el grupo de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral

<sup>a</sup> Se definió remisión como remisión clínica (una puntuación de Mayo ≤2 sin subpuntuación individual >1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

<sup>b</sup> En este programa, se definió falta de respuesta a bloqueador de TNF previo como respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia de un bloqueador de TNF.

<sup>c</sup> En este grupo, los pacientes no habían respondido a una o más terapias convencionales (corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina) pero no tenían historial de falta de respuesta a una terapia previa de bloqueadores de TNF.

<sup>d</sup> Se definió mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa como una subpuntuación endoscópica de 0 según Mayo (enfermedad normal o inactiva) o de 1 (eritema, disminución de patrón vascular).

#### Respuesta Clínica para la Semana 8

Se definió respuesta clínica como una disminución desde el inicio en la puntuación de Mayo ≥3 puntos y ≥30 puntos, con una disminución acompañada en la subpuntuación para sangrado rectal de ≥1 punto o una puntuación absoluta de sangrado recta de 0 o 1.

Se observó una respuesta clínica en el 60% de los pacientes tratados con 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con un 33% de los pacientes en placebo en el Estudio UC-I y de un 55% en comparación con un 29% en el Estudio UC-II.

#### Normalización de la Apariencia Endoscópica de la Mucosa para la Semana 8

Normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica de Mayo de 0 y se observó en el 7% de los pacientes tratados con 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con el 2% de los pacientes en placebo en ambos Estudios UC-I y UC-II.

#### Sangrado Rectal y Frecuencia de las Heces

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de sangrado rectal y frecuencia de las heces tan pronto como en la Semana 2 en los pacientes tratados XELJANZ.

#### Estudio de mantenimiento (Estudio UC-III [NCT01458574])

Un total de 593 pacientes que completaron los ensayos de inducción (UC-I o UC-II) y lograron una respuesta clínica fueron reasignados al azar en una razón de asignación de tratamiento de 1:1 a 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 10 mg de XELJANZ dos veces al día o placebo por 52 semanas en el Estudio UC-III. La dosis recomendada para la terapia de mantenimiento es 5 mg de XELJANZ dos veces al día; limite el uso de 10 mg de XELJANZ dos veces al día después de la inducción para pacientes con pérdida de respuesta y debe usarse durante el menor tiempo posible [vea Dosis y Administración (2.3)]. Al igual que en los ensayos de inducción, se les permitió a los

pacientes a usar dosis estables de aminosalicilatos orales; sin embargo, se requirió una disminución de los corticosteroides a la entrada del estudio en pacientes que estaban recibiendo corticosteroides desde el inicio. No se permitieron inmunosupresores concurrentemente (inmunomoduladores o terapias biológicas orales).

Al inicio del Estudio UC-III:

- 179 (30%) pacientes estaban en remisión
- 289 (49%) pacientes estaban recibiendo corticosteroides orales
- 265 (45%), 445 (75%) y 413 (70%) pacientes no habían respondido o eran intolerantes a la terapia con bloqueadores de TNF, corticosteroides e inmunosupresores, respectivamente.

El criterio de valoración principal era la proporción de pacientes en remisión para la Semana 52. Hubo 2 criterios de valoración secundarios clave: la proporción de pacientes con una mejoría en la apariencia endoscópica para la Semana 52, y la proporción de pacientes con una remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre pacientes en remisión al inicio del Estudio UCIII.

Los resultados de eficacia del estudio UC-III basados en los resultados endoscópicos leídos a nivel central se resumen en la Tabla 20.

**Tabla 20: Proporción de Pacientes que Lograron los Criterios de Valoración Primarios y Secundarios Clave de Eficacia en el Estudio de Mantenimiento UC-III (Leídos por Endoscopia Central)**

Criterio de Valoración	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día	Diferencia en Tratamiento versus Placebo (95% CI)	
				XELJANZ 5 mg Dos Veces al Día	XELJANZ 10 mg Dos Veces al Día
<b>Remisión para la Semana 52<sup>a</sup></b>					
Población Total	N=198 11%	N=198 34%	N=197 41%	23%* (15.3, 31.2)	30%* (21.4, 37.6)
Falta de Respuesta a Bloqueador de TNF Previo <sup>b</sup>	N=89 11%	N=83 24%	N=93 37%		
Con Respuesta a Bloqueador de TNF Previo <sup>c</sup>	N=109 11%	N=115 42%	N=104 44%		
<b>Mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa para la Semana 52<sup>d</sup></b>					
Población Total	N=198 13%	N=198 37%	N=197 46%	24%* (16.0, 32.5)	33%* (24.2, 41.0)
Falta de Respuesta a Bloqueador de TNF Previo <sup>b</sup>	N=89 12%	N=83 30%	N=93 40%		
Con Respuesta a Bloqueador de TNF Previo <sup>c</sup>	N=109 14%	N=115 43%	N=104 51%		
<b>Remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la Semana 24 como en la Semana 52 entre pacientes en remisión desde el inicio<sup>e</sup></b>					
Población Total	N=59 5%	N=65 35%	N=55 47%	30%* (17.4, 43.2)	42%* (27.9, 56.5)
Falta de Respuesta a Bloqueador de TNF Previo <sup>b</sup>	N=21 5%	N=18 22%	N=18 39%		
Con Respuesta a Bloqueador de TNF Previo <sup>c</sup>	N=38 5%	N=47 40%	N=37 51%		

\* valor-p <0.0001.

CI = Intervalo de confianza; N = número de pacientes en el grupo de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral.

<sup>a</sup> Se definió remisión como remisión clínica (una puntuación de Mayo ≤2 sin una subpuntuación individual >1) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

<sup>b</sup> En este programa, se definió la falta de respuesta a un bloqueador de TNF previo como una respuesta inadecuada, falta de respuesta o intolerancia a la terapia de bloqueadores de TNF.

<sup>c</sup> Los pacientes en este grupo no habían respondido a una o más terapias convencionales (corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina) pero no tenían historial de falta de respuesta previa a la terapia de bloqueadores de TNF.

<sup>d</sup> Se definió mejoría en la apariencia endoscópica de la mucosa como una subpuntuación endoscópica de Mayo de 0 (normal o enfermedad inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

<sup>e</sup> Se definió remisión sostenida sin corticosteroides como estar en remisión y no utilizar corticosteroides por al menos 4 semanas antes de la visita tanto de la Semana 24 como de la Semana 52.

#### Mantenimiento de la Respuesta Clínica

Se definió mantenimiento de la respuesta clínica como la proporción de pacientes que logró la definición de respuesta clínica (definido como una disminución desde el inicio ≥3 puntos en la puntuación de Mayo del estudio de inducción (UC-I, UC-II) y ≥30, junto con una disminución en la subpuntuación ≥1 en sangrado rectal o una subpuntuación de 0 o 1 en sangrado rectal) tanto desde el inicio como para la Semana 52 del Estudio UC-III.

Se observó mantenimiento de la respuesta clínica en el 52% en el grupo de 5 mg de XELJANZ dos veces al día y de un 62% en el grupo de 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con el 20% de los pacientes en placebo.

#### Mantenimiento de la Remisión (Entre Pacientes en Remisión desde el Inicio)

De los 179 pacientes en remisión desde el inicio en el Estudio UC-III (N = 59 para placebo, N = 65 para 5 mg de XELJANZ dos veces al día, N = 55 para 10 mg de XELJANZ dos veces al día), el 46% en el grupo de 5 mg de XELJANZ dos veces al día y el 56% en el grupo de 10 mg de XELJANZ dos veces al día mantuvieron la remisión para la Semana 52 en comparación con el 10% para los pacientes en placebo.

#### Normalización de la Apariencia Endoscópica de la Mucosa

Se definió normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa como una subpuntuación endoscópica de Mayo de 0 y se observó para la Semana 52 en el 15% de los pacientes en el grupo de 5 mg de XELJANZ dos veces al día y en el 17% de los pacientes en el grupo de 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con el 4% de los pacientes en placebo.

## Estudio de Extensión de Etiqueta Abierta (Estudio UC-IV [NCT01470612])

En el Estudio UC-IV, se trataron 914 pacientes, de los cuales 156 recibieron 5 mg dos veces al día y 758 recibieron 10 mg dos veces al día.

De los 905 pacientes asignados a 10 mg de XELJANZ dos veces al día en los estudios de inducción de 8 semanas (Estudio UC-I o Estudio UC-II), 322 pacientes completaron los estudios de inducción, pero no lograron respuesta clínica. De estos 322 pacientes, 291 continuaron recibiendo 10 mg de XELJANZ dos veces al día (al descubierto) y se tuvieron datos disponibles después de 8 semanas adicionales en el Estudio UC-IV. Después de las 8 semanas adicionales (un total de 16 semanas de tratamiento), 149 pacientes lograron respuesta clínica y 25 pacientes lograron remisión (basado en lectura de endoscopia central). Entre los 144 pacientes que lograron respuesta clínica en las 16 semanas y se obtuvieron datos disponibles para la Semana 52, 65 pacientes lograron remisión (basado en lectura de endoscopia local) después de tratamiento continuo con 10 mg de XELJANZ dos veces al día por 52 semanas.

### 14.5 Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

La eficacia de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral para el tratamiento de pcJIA fue evaluada en el Estudio pcJIA-I (NCT02592434), un estudio de 44 semanas de duración, de dos partes (que consistió en una fase de preinclusión, de etiqueta abierta, de 18 semanas, seguido por una fase de 26 semanas, de doble enmascaramiento, controlada con placebo, aleatoria, de retirada) en pacientes de 2 años hasta 17 años con poliartitis activa negativa al factor reumatoide (FR), poliartitis positiva al FR, oligoartritis extendida y artritis idiopática juvenil sistémica sin manifestaciones sistémicas, que habían tenido una respuesta inadecuada o eran intolerantes a al menos un DMARD, que pudo haber incluido metotrexato (MTX) o agentes biológicos. El estudio incluyó también a pacientes de 2 años hasta 17 años con artritis psoriásica juvenil activa y artritis relacionada con entesitis que habían tenido una respuesta inadecuada a los AINE.

Los pacientes recibieron XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral (en dosis de 5 mg dos veces al día o el equivalente a base de peso corporal dos veces al día) por 18 semanas (fase de preinclusión) seguido por la aleatorización a XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral (en dosis de 5 mg dos veces al día o el equivalente a base de peso corporal dos veces al día) o placebo por 26 semanas (fase de doble enmascaramiento). Solo los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta ACR30 para artritis idiopática juvenil al final de la fase de preinclusión fueron aleatorizados (1:1) a la fase de doble enmascaramiento. Se permitió recibir tratamiento con una dosis estable de MTX pero no fue un requisito del estudio. El uso concurrente de biológicos o DMARD aparte de MTX no estuvo permitido en el estudio.

Un total de 225 pacientes con JIA (56 varones y 169 mujeres) con poliartitis activa fueron inscritos en la fase de preinclusión, entre ellos, negativos al FR (104), positivos al FR (39), oligoartritis extendida (28), JIA sistémica sin manifestaciones sistémicas (13), JPsA (20) y artritis relacionada con entesitis (21). La duración promedio (SD) de la enfermedad de los pacientes fue de 3.8 ± 3.5 años, y el número promedio (SD) de articulaciones activas fue 12.2 ± 8.1.

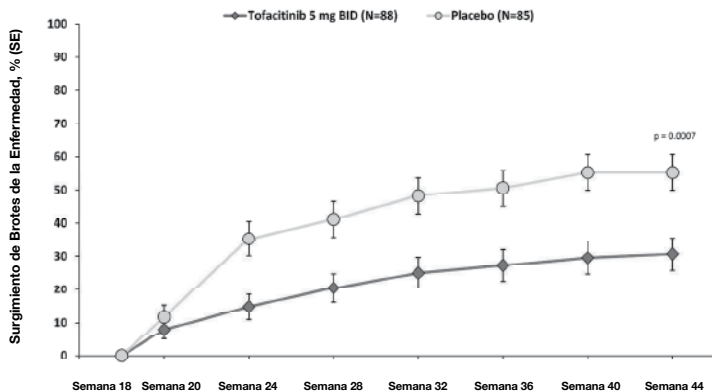
De los 225 pacientes, 173 (76.9%) alcanzaron una respuesta ACR30 para JIA para la semana 18 y fueron aleatorizados a la fase de doble enmascaramiento de forma activa a XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral (n=88) o placebo (n=85). Al terminar la fase de 18 semanas, de etiqueta abierta, de preinclusión, las respuestas ACR 30/50/70 pediátricas fueron 77%, 70% y 49%, respectivamente.

Tanto en la fase de preinclusión como en la de doble enmascaramiento, cerca de una tercera parte de los pacientes recibieron corticoesteroides orales concomitantes, y aproximadamente dos terceras partes recibieron MTX concomitantemente.

El criterio de valoración principal fue el surgimiento de brotes de la enfermedad para la semana 44 relativo a la fase de doble enmascaramiento inicial de la semana 18. Se definió un brote de la enfermedad (según los criterios del Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)/Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) Disease Flare) como un empeoramiento de ≥30% en 3 o más de las 6 variables principales de respuesta de la artritis idiopática juvenil sin una mejoría de ≥30% en no más de 1 de las variables restantes de respuesta principal de la artritis idiopática juvenil.

Los pacientes tratados con XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral presentaron significativamente menos brotes de la enfermedad para la semana 44 en comparación con los pacientes tratados con placebo (31% [27/88] vs. 55% [47/85]; diferencia proporcional de -25% [95% CI: -39%, -10%]; p=0.0007). El surgimiento de los brotes de la enfermedad por visita en el Estudio Study pcJIA-I se muestra en la Figura 7.

**Figura 7: Surgimiento de Brotes de la Enfermedad por Visita en la Fase de Doble Enmascaramiento del Estudio pcJIA-I**



BID = dos veces al día; SE = error estándar; N = número total de sujetos.

La fase de 26 semanas de doble enmascaramiento es desde la semana 18 hasta la semana 44 en adelante y después del día de la aleatorización.

### 14.6 Estudio de Seguridad

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de etiqueta abierta (RA Safety Study 1; NCT02092467) para evaluar la seguridad de dos dosis de XELJANZ, 5 mg dos veces al día (N=1455) y 10 mg dos veces al día (N=1456) versus un bloqueador del TNF como control (N=1451) en pacientes de AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular. Los criterios de valoración coprimarios fueron adjudicados a ECAM (definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal) y derrame cerebral no mortal) y neoplasia maligna adjudicada (excluido cáncer de piel no melanoma). El estudio fue diseñado para excluir un margen de riesgo preespecificado de 1.8 para el cociente de riesgo de los regímenes de XELJANZ combinados versus el bloqueador del TNF usado como control para cada criterio de valoración coprimario. Un comité independiente llevó a cabo una evaluación enmascarada de los criterios de valoración coprimarios según los criterios predefinidos (adjudicación). El estudio fue dirigido según los eventos y los pacientes fueron observados hasta acumular un número suficiente de resultados principales. Otros criterios de valoración incluyeron mortalidad, infecciones graves y eventos tromboembólicos. La mediana de seguimiento en el estudio fue de 4.0 años.

La edad promedio de la población fue 61 años (rango: 50 a 88 años). La mayor parte de los pacientes fueron mujeres (78%) y Caucásicos (77%). Los pacientes tenían un diagnóstico de AR por un promedio de 10 años, y un recuento medio de articulaciones hinchadas y sensibles de 11 y 15, respectivamente. Los factores de riesgo cardiovascular incluyeron fumar cigarrillos (en la actualidad o el pasado) (48%), hipertensión (66%), lipoproteína de alta densidad <40 mg/dL (12%), diabetes mellitus (17%), antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (15%), enfermedad extraarticular asociada con AR (37%) y antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias (11%).

El criterio de no inferioridad no fue alcanzado para la comparación principal de las dosis combinadas de tofacitinib con los bloqueadores del TNF ya que el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% excedió el criterio de no inferioridad preespecificado de 1.8 (para ECAM, el límite superior del IC del 95% fue 1.94; para neoplasias malignas, excluido NMSC, el límite superior del IC del 95% fue 2.09).

La Tabla 21 muestra los resultados del estudio para cada criterio de valoración coprimario y otros criterios de valoración. Hubo un aumento en el riesgo de muerte, ECAM, neoplasias malignas, infecciones graves y eventos tromboembólicos asociados con ambas dosis de XELJANZ.

**Tabla 21: Resultados del RA Safety Study 1**

Criterio de Valoración	XELJANZ 5 mg Dos veces al día N=1455 PY=5490	XELJANZ 10 mg Dos veces al día N=1456 PY=5298	Bloqueador del TNF N=1451 PY=5468
ECAM, n [IR] CR (IC 95%)*	50 [0.91] 1.16 (0.77, 1.74)	59 [1.11] 1.41 (0.95, 2.10)	43 [0.79]
MI, <sup>†</sup> n [IR] CR (IC 95%)*	20 [0.36] 1.81 (0.87, 3.79)	21 [0.39] 1.97 (0.95, 4.09)	11 [0.20]
Derrame cerebral, <sup>‡</sup> n [IR] CR (IC 95%)*	18 [0.33] 0.89 (0.47, 1.69)	21 [0.39] 1.08 (0.59, 2.00)	20 [0.36]
Muerte cardiovascular, n [IR] CR (IC 95%)*	18 [0.32] 1.20 (0.60, 2.37)	25 [0.47] 1.71 (0.90, 3.24)	15 [0.27]
Malignidad, Excluida NMSC, n [IR] CR (IC 95%)*	62 [1.13] 1.47 (1.00, 2.18)	60 [1.13] 1.48 (1.00, 2.19)	42 [0.77]
Malignidad, Excluida NMSC (entre fumadores actuales o pasados) <sup>††</sup>	41 [1.53]	48 [1.91]	25 [0.99]
CR (IC 95%)*	1.55 (0.94, 2.55)	1.94 (1.19, 3.14)	
Cualquier Muerte CR (IC 95%)*	49 [0.88] 1.29 (0.84, 1.96)	66 [1.23] 1.79 (1.20, 2.66)	38 [0.69]
Infecciones Graves CR (IC 95%)*	155 [2.95] 1.17 (0.93, 1.47)	184 [3.65] 1.44 (1.15, 1.80)	133 [2.52]
TVP CR (IC 95%)*	12 [0.22] 1.33 (0.56, 3.15)	15 [0.28] 1.72 (0.75, 3.92)	9 [0.16]
EP CR (IC 95%)*	10 [0.18] 3.32 (0.91, 12.08)	26 [0.49] 8.95 (2.71, 29.56)	3 [0.05]
TEV CR (IC 95%)*	18 [0.33] 1.50 (0.72, 3.10)	36 [0.68] 3.10 (1.61, 5.96)	12 [0.22]
TEA CR (IC 95%)*	51 [0.93] 1.13 (0.76, 1.69)	55 [1.04] 1.26 (0.85, 1.87)	45 [0.83]
TE CR (IC 95%)*	67 [1.23] 1.19 (0.84, 1.70)	86 [1.65] 1.60 (1.14, 2.23)	56 [1.03]

Nota: El Comité de Monitorización de Datos discontinuó XELJANZ 10 mg dos veces al día debido a motivos de seguridad y los pacientes fueron cambiados de 10 mg de XELJANZ a 5 mg de XELJANZ. La columna "XELJANZ 10 mg dos veces al día" incluye todos los eventos y seguimiento de pacientes aleatorizados a XELJANZ 10 mg dos veces al día. La dosis de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral 10 mg dos veces al día (o una dosis de 22 mg de XELJANZ XR una vez al día) no está recomendada para el tratamiento de AR o APs [vea Dosis y Administración (2.2)].

N indica el número de pacientes; n indica el número de pacientes con eventos.

I indica la incidencia por 100 años persona (AP).

<sup>†</sup> IM y Derrame Cerebral incluyen eventos mortales y no mortales.

<sup>††</sup> Se incluyen datos y análisis de neoplasias Malignas, excluido NMSC, para fumadores actuales y exfumadores. Se aleatorizaron 720 fumadores actuales y exfumadores a 5 mg de XELJANZ, 704 a 10 mg de XELJANZ y 679 a bloqueadores del TNF.

\*CR (95%) IC para XELJANZ vs. bloqueador del TNF (Model de Riesgo Proporcional de Cox Univariado).

NMSC: Cáncer de piel no melanoma; ECAM: Eventos Cardíacos Adversos Mayores; CR: Cociente de riesgo; TVP: Trombosis Venosa Profunda; EP: Embolia Pulmonar; TEV: Tromboembolismo Venoso, primer surgimiento de un TEV, definido como el compuesto de TVP adjudicada y EP adjudicada; TEA: Tromboembolismo Arterial; TE: Tromboembolismo, primer surgimiento de un TE, definido como el compuesto de TEV adjudicado y TEA no adjudicado.

Se observaron linfomas y cánceres de pulmón, que son un subgrupo de las neoplasias malignas del RA Safety Study 1, con una incidencia más alta en pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ dos veces al día y 10 mg de XELJANZ dos veces al día en comparación con los pacientes tratados con bloqueadores del TNF. Se informó linfoma en 4 pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 6 pacientes que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 1 paciente que recibió bloqueadores del TNF (Incidencia [I] de 0.07, 0.11 y 0.02 por 100 años paciente, respectivamente). Entre los fumadores actuales y pasados, se informó cáncer de pulmón en 13 pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ dos veces al día, 15 pacientes que recibieron 10 mg de XELJANZ dos veces al día y 7 pacientes que recibieron bloqueadores del TNF (I de 0.48, 0.59 y 0.27 por 100 años paciente, respectivamente).

La dosis de 10 mg de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral dos veces al día (o una dosis diaria de 22 mg de XELJANZ XR) no está recomendada para el tratamiento de AR o APs [vea Dosis y Administración (2.2)].

## 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

La información de la presentación de XELJANZ/XELJANZ XR se muestra en la Tabla 22.

Tabla 22: Información de la Presentación de XELJANZ/XELJANZ XR

	Tamaño del Frasco (número de tabletas)	Número de NDC
<b>XELJANZ</b> <b>Tabletas de 5 mg de tofacitinib</b> Tabletas de color blanco, redondas, laminadas con capa de liberación inmediata, al bajo relieve con "Pfizer" en un lado y "JKI 5" en el otro lado	28	NDC 0069-1001-03
	60	NDC 0069-1001-01
<b>XELJANZ</b> <b>Tabletas de 10 mg de tofacitinib</b> Tabletas de color azul, redondas, laminadas con capa de liberación inmediata, al bajo relieve con "Pfizer" en un lado y "JKI 10" en el otro lado	28	NDC 0069-1002-03
	60	NDC 0069-1002-01
	180	NDC 0069-1002-02
<b>XELJANZ XR</b> <b>Tabletas de 11 mg de tofacitinib</b> Tabletas de color rosa, ovaladas, laminadas, de liberación prolongada con una perforación en un extremo del costado de la tableta y la impresión "JKI 11" en un lado de la tableta	14	NDC 0069-0501-14
	30	NDC 0069-0501-30
<b>XELJANZ XR</b> <b>Tabletas de 22 mg de tofacitinib</b> Tabletas de color beige, ovaladas, laminadas, de liberación prolongada con una perforación en un extremo del costado de la tableta y la impresión "JKI 22" en un lado de la tableta	30	NDC 0069-0502-30

La información de la presentación de XELJANZ en Solución Oral se muestra en la Tabla 23.

Tabla 23: Información de la Presentación de XELJANZ en Solución Oral

	Frasco Llento (volumen en mL)	Número de NDC
<b>XELJANZ en solución oral 1 mg/mL de solución oral de tofacitinib</b> Solución transparente e incolora	240 mL	NDC 0069-1029-02

### XELJANZ/XELJANZ XR

Guarde XELJANZ/XELJANZ XR entre 20°C y 25°C (68°F y 77°F). [Vea Temperatura Ambiente Controlada por la Farmacopea de los Estados Unidos].

No vuelva a envasarlos.

### XELJANZ en Solución Oral

La Solución Oral de 1 mg/mL de XELJANZ es una solución transparente e incolora que contiene 1 mg de tofacitinib. Se empaqueta en frascos de HDPE de la siguiente manera:

Cada frasco se empaqueta con un adaptador de botella a presión y una jeringuilla de 5 mL para dosificación oral con gradaciones de 3.2 mL, 4 mL y 5 mL. El adaptador de botella a presión y la jeringuilla de dosificación oral no están hechos con látex de caucho natural.

Guarde entre 20°C y 25°C (68°F y 77°F), se permiten desviaciones entre 15°C y 30°C (entre 59°F y 86°F). [Vea Temperatura Ambiente Controlada por la Farmacopea de los Estados Unidos].

Guarde en el frasco y cartón original para proteger de la luz.

Use el contenido del frasco dentro del lapso de 60 días de abierto.

Descarte la Solución Oral remanente después de 60 días.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique a los pacientes que lean la rotulación aprobada por la FDA para pacientes (Guía del Medicamento e Instrucciones para el uso).

### Infecciones Graves

Informe a los pacientes que XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede reducir la capacidad de su sistema inmunológico para combatir infecciones. Indique a los pacientes que no deben comenzar a tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral si tienen una infección activa. Indique a los pacientes que se comuniquen con su profesional del cuidado de la salud de inmediato si durante el tratamiento presentan síntomas indicativos de infección para garantizar una evaluación rápida y tratamiento adecuado [vea Advertencias y Precauciones (5.1)]. Advierta a los pacientes que el riesgo de herpes zóster, de los cuales algunos casos pueden ser graves, aumenta en pacientes tratados con XELJANZ/XELJANZ XR [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

### Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos

Informe a los pacientes que XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede aumentar el riesgo de ciertos cánceres, y que se han observado linfoma y otros cánceres en pacientes que toman XELJANZ. Instruya a los pacientes a informar a su profesional del cuidado de la salud si alguna vez han tenido algún tipo de cáncer [vea Advertencias y Precauciones (5.3)].

### Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores

Informe a los pacientes que XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) definido como infarto de miocardio, derrame cerebral y muerte cardiovascular. Instruya a los pacientes, en especial a los fumadores actuales y a los que han fumado en el pasado o a pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, a estar atentos al desarrollo de signos y síntomas de eventos cardiovasculares [vea Advertencias y Precauciones (5.5)].

### Trombosis

Aconseje a los pacientes a dejar de tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y a llamar a su profesional del cuidado de la salud de inmediato de experimentar algún síntoma de trombosis (falta de aliento súbita, dolor de pecho que empeora al respirar, hinchazón de piernas o brazos, dolor o sensibilidad en la pierna, enrojecimiento o decoloración de la piel en la pierna o el brazo afectado) [vea Advertencias y Precauciones (5.5)].

### Hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes a dejar de tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y a llamar a su profesional del cuidado de la salud de inmediato de experimentar algún síntoma de reacción alérgica mientras toman XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral [vea Advertencias y Precauciones (5.7)].

### Información Importante sobre Anomalías de Laboratorio

Informe a los pacientes que XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede afectar ciertos resultados de laboratorios, y que se requieren análisis de sangre antes y durante el tratamiento de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral [vea Advertencias y Precauciones (5.8)].

### Embarazo

Aconseje a las mujeres embarazadas y a mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial al feto. Aconseje a las mujeres a informar a sus médicos de un embarazo conocido o sospechado. Informe a las pacientes que Pfizer tiene un registro para mujeres embarazadas que han tomado XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral durante el embarazo. Inste a las pacientes a comunicarse con el registro al 1-877-311-8972 para inscribirse [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.1)].

### Lactancia

Aconseje a las mujeres a no lactar durante el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y por al menos 18 horas después de la última dosis de XELJANZ o 36 horas después de la última dosis de XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.2)].

### Infertilidad

Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral pudiera causar deterioro de la fertilidad [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.3), Toxicología No Clínica (13.1)]. No se conoce si este efecto es reversible.

### Cubierta Residual de la Tableta

Los pacientes que reciben XELJANZ XR pueden observar una cubierta inerte en las heces o por medio de la colostomía. Se debe notificar a los pacientes que el medicamento activo ha sido absorbido para el momento en que el paciente ve la cubierta inerte de la tableta.

La rotulación de este producto puede haber sido actualizada. Para información actualizada y completa para la prescripción, visite [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com).



Distribuido por

**Pfizer Labs**

Una división de Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0445-24.0

## GUÍA DEL MEDICAMENTO

**XELJANZ (ZEL' JANS')**  
**(tofacitinib)**  
**tabletas, para uso oral**

**XELJANZ XR (ZEL' JANS' EKS-AHR)**  
**(tofacitinib)**  
**tabletas de liberación prolongada, para uso oral**

**XELJANZ (ZEL' JANS')**  
**(tofacitinib)**  
**Solución Oral**

### **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral?** **XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede causar efectos secundarios graves, incluidos:**

**1. Infecciones graves.** XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral es un medicamento que afecta su sistema inmunológico. XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede reducir la capacidad de su sistema inmunológico para combatir infecciones. Algunas personas pueden tener infecciones graves mientras toman XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, incluida la tuberculosis (TB), e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden extenderse por todo el cuerpo. Algunas personas han fallecido por causa de dichas infecciones.

- Su profesional del cuidado de la salud debe hacerle una prueba de TB antes de comenzar a tomar XELJANZ/XELJANZ XR /XELJANZ en Solución Oral y durante su tratamiento.
- Su profesional del cuidado de la salud debe monitorearlo para ver si existen signos y síntomas de una infección de TB durante el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.

No debe comenzar a tomar XELJANZ/XELJANZ XR en Solución Oral si tiene algún tipo de infección, a menos que su profesional del cuidado de la salud le diga que está bien. Usted puede estar en mayor riesgo de desarrollar culebrilla (herpes zóster).

Las personas que toman la dosis más alta (10 mg dos veces al día) de XELJANZ o (22 mg una vez al día) de XELJANZ XR tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves y culebrilla.

Antes de comenzar a tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, dígame a su profesional del cuidado de la salud si:

- piensa que tiene una infección o si tiene síntomas de una infección, tales como:
    - fiebre, sudor o escalofríos
    - tos
    - sangre en la flema
    - piel caliente, roja o dolorosa, o aftas en el cuerpo
    - quemazón al orinar o ganas de orinar más frecuente de lo normal
  - dolores musculares
  - falta de aliento
  - pérdida de peso
  - diarrea o dolor de estómago
  - sentirse muy cansado
- lo están tratando para una infección.
  - suele padecer infecciones o tiene infecciones que son recurrentes.
  - tiene diabetes, enfermedad pulmonar crónica, VIH o un sistema inmunológico débil. Las personas con estas condiciones tienen mayor probabilidad de contraer infecciones.
  - tiene TB o ha estado en contacto cercano con alguien que tiene TB.
  - vive, ha vivido o ha viajado a ciertos lugares del país (como los valles de Ohio y el Río Mississippi y el Suroeste de EE. UU.) donde hay una mayor posibilidad de contraer ciertos tipos de infecciones micóticas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden producirse o volverse más graves si toma XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Pregúntele a su profesional del cuidado de la salud si no sabe si ha vivido en un área en donde estas infecciones sean comunes.
  - tiene, o ha tenido, hepatitis B o C.

Después de haber comenzado a tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, llame a su profesional del cuidado de la salud cuanto antes si tiene síntomas de infección. XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede aumentar la probabilidad de que contraiga infecciones o empeorar una infección que usted ya tenga.

**2. Aumento en el riesgo de muerte en personas de 50 años o mayores con artritis reumatoide con al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y que toman 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día.**

**3. Cáncer y problemas del sistema inmunológico.** XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, cambiando la forma en que funciona su sistema inmunológico.

- Pueden producirse linfomas y otros tipos de cáncer, incluidos cánceres de la piel, en personas que toman XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Las personas que toman las dosis más alta (10 mg dos veces al día) de XELJANZ o (22 mg una vez al día) de XELJANZ XR tienen un riesgo mayor de cánceres de la piel. Hable con su profesional del cuidado de la salud si ha tenido algún tipo de cáncer.
- Algunas personas que han tomado XELJANZ con otros medicamentos específicos para prevenir el rechazo del trasplante de riñón, han tenido problemas con ciertos glóbulos blancos que crecen de forma descontrolada (trastorno linfoproliferativo post-trasplante asociado con el virus de Epstein Barr).

**4. Aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como ataque cardíaco, derrame cerebral o muerte, en personas de 50 años o mayores con al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) y toman 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día, en especial si fuman o han fumado en el pasado.** Busque ayuda de emergencia de inmediato si presenta síntomas de un ataque cardíaco o derrame cerebral mientras toma XELJANZ, incluidos:

- incomodidad en el centro del pecho que dura por más de algunos minutos o que desaparece y ocurre
- apretamiento severo, dolor, presión u opresión del pecho, garganta, cuello o mandíbula
- dolor o incomodidad de los brazos, la espalda, el cuello, la mandíbula o el estómago
- falta de aliento con o sin incomodidad del pecho
- sudoración fría
- náuseas o vómitos
- aturdimiento
- debilidad en una parte o un lado del cuerpo
- arrastrar las palabras

**5. Coágulos sanguíneos en los pulmones, las venas de las piernas o los brazos y las arterias.** Han ocurrido coágulos sanguíneos en los pulmones (embolia pulmonar, EP), las venas de las piernas (trombosis venosa profunda, TVP) y las arterias (embolia arterial) con mayor frecuencia en personas de 50 años o mayores y al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) que toman 5 mg de XELJANZ dos veces al día o 10 mg de XELJANZ dos veces al día. También han ocurrido coágulos de sangre en los pulmones en personas con colitis ulcerosa. Algunas personas han fallecido a causa de estos coágulos de sangre.

- Deje de tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y déjelo saber a su profesional de la salud de inmediato si presenta signos y síntomas de un coágulo de sangre, como falta de aliento repentina o dificultad para respirar, dolor de pecho, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad de la pierna o enrojecimiento o decoloración en la pierna o el brazo.



## 6. Perforaciones en el estómago o los intestinos.

- Hable con su profesional del cuidado de la salud si ha tenido diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o intestinos. Algunas personas que toman XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral pueden presentar perforaciones en el estómago o intestino. Esto ocurre con mayor frecuencia en personas que también toman medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE), corticosteroides o metotrexato. Hable cuanto antes con su profesional del cuidado de la salud si tiene fiebre y dolor en la zona del estómago que no desaparece y algún cambio en los hábitos de movimientos intestinales.

## 7. Reacciones alérgicas

- En personas que tomaron XELJANZ/XELJANZ XR, se observaron síntomas, como hinchazón de los labios, la lengua o la garganta, o ronchas (parches rojizos, elevados en la piel que, a menudo, pican mucho) que puede significar que está teniendo una reacción alérgica. Algunas de estas reacciones fueron graves. De ocurrir alguno de estos síntomas mientras toma XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, suspenda XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y llame a su profesional del cuidado de la salud de inmediato.

**8. Cambios en ciertos resultados de análisis de laboratorio.** Su profesional del cuidado de la salud debe realizar análisis de sangre antes de que comience a tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en solución oral, y mientras tome XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en solución oral, para ver si se producen los siguientes efectos secundarios

- **cambios en recuento de linfocitos.** Los linfocitos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones.
- **recuentos bajos de neutrófilos.** Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones.
- **recuentos bajos de glóbulos rojos.** Esto puede indicar que tiene anemia, lo cual puede hacerle sentir débil y cansado.

Su profesional del cuidado de la salud debe realizar rutinariamente ciertos análisis de hígado.

No debe tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral si su recuento de linfocitos, de neutrófilos o de glóbulos rojos es demasiado bajo, o si sus análisis de hígado son demasiado altos.

Su profesional del cuidado de la salud puede parar su tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral por un período de tiempo, si es necesario, debido a cambios en los resultados de estos análisis de sangre.

También puede haber cambios en otras pruebas de laboratorio, tales como sus niveles de colesterol en la sangre. Su profesional del cuidado de la salud debe realizar análisis de sangre para verificar sus niveles de colesterol de 4 a 8 semanas después de que haya comenzado a tomar XELJANZ/XELJANZ XR en Solución Oral y cuando sea necesario después de este tiempo. Los niveles de colesterol normales son importantes para la buena salud del corazón.

Vea “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral?” para más información sobre efectos secundarios.

## ¿Qué es XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral?

- XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral es un medicamento con receta llamado inhibidor de cinasa de Janus (JAK, por sus siglas en inglés). XELJANZ/XELJANZ XR se utiliza para tratar a adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa, para los cuales el metotrexato no funcionó bien o no se toleró.
- XELJANZ/XELJANZ XR se usa para tratar adultos con artritis psoriásica activa en los cuales el metotrexato u otros medicamentos similares, conocidos como medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos, no funcionaron bien o no se toleraron.
- XELJANZ/XELJANZ XR se usa para tratar a adultos con espondilitis anquilosante cuando 1 o más bloqueadores del TNF se han usado y no funcionaron bien o no pueden tolerarse.
- XELJANZ/XELJANZ XR se usa para tratar a adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a severa, cuando los medicamentos conocidos como bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) no funcionaron bien o no se toleraron.
- XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral se usa para tratar a personas de 2 años o mayores con artritis juvenil de curso poliarticular activa.

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

XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral no se recomienda para personas con problemas hepáticos severos.

Se desconoce si XELJANZ /XELJANZ en Solución Oral es seguro y eficaz en niños para tratamiento que no sea artritis juvenil de curso poliarticular activa.

Se desconoce si XELJANZ XR es seguro y eficaz en niños.

## ¿Qué debería decirle a mi profesional del cuidado de la salud antes de tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral?

**Antes de tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, informe a su profesional del cuidado de la salud acerca de todas sus condiciones médicas, incluido si:**

- tiene una infección. Vea “¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral?”
- fuma actualmente o ha fumado en el pasado
- ha tenido algún tipo de cáncer
- ha tenido un ataque cardíaco, otros problemas cardíacos o derrame cerebral
- ha tenido coágulos sanguíneos en las venas de las piernas, los brazos o los pulmones o coágulos en las arterias en el pasado
- tiene problemas de hígado
- tiene problemas de riñón
- tiene dolor en la zona del estómago (abdominal) o le han diagnosticado diverticulitis, úlceras estomacales o intestinales
- ha tenido una reacción a tofacitinib o a alguno de los ingredientes en XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral
- ha recibido recientemente, o tiene planes de recibir, una vacuna. Las personas que toman XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral no deberían recibir vacunas de microorganismos vivos atenuados. Las personas que toman XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral pueden recibir vacunas inactivas.
- tiene planes de quedar embarazada o está embarazada. XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede afectar la capacidad de la mujer de quedar embarazada. Se desconoce si esto puede cambiar una vez se deja de tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Se desconoce si XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral perjudicará al feto.
  - **Registro del Embarazo:** Pfizer tiene un registro para mujeres embarazadas que toman XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. El propósito de este registro es comprobar la salud de la madre embarazada y su bebé. Si está embarazada o queda embarazada mientras está tomando XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, hable con su profesional del cuidado de la salud sobre cómo inscribirse en este registro del embarazo, o puede llamar directamente al registro, al 1-877-311-8972 para inscribirse.
- tiene planes de lactar o está lactando a su bebé. Usted y su profesional del cuidado de la salud deben decidir si tomará XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral o lactará a su bebé. No debe hacer ambas cosas a la vez. Una vez suspenda su tratamiento de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral no comience a lactar otra vez hasta:
  - 18 horas después de su última dosis de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral o
  - 36 horas después de su última dosis de XELJANZ XR

**Hable con su profesional del cuidado de la salud sobre todos los medicamentos que usa,** incluidos los recetados y los vendidos sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral y otros medicamentos pueden interactuar unos con otros, causando efectos secundarios.

### Hable en particular con su profesional del cuidado de la salud si usa:

- otros medicamentos para tratar la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, la colitis ulcerosa o la artritis juvenil poliarticular. No debe tomar tocilizumab (Actemra), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliximab (Remicade), rituximab (Rituxan), abatacept (Orencia), anakinra (Kineret), certolizumab (Cimzia), golimumab (Simponi), ustekinumab (Stelara), secukinumab (Cosentyx), vedolizumab (Entyvio), ixekizumab (Taltz), azatioprina, ciclosporina, u otros medicamentos inmunosupresores mientras toma XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral con estos medicamentos puede aumentar su riesgo de infección.
- medicamentos que afectan la forma en que trabajan ciertas enzimas hepáticas. Pregúntele a su profesional del cuidado de la salud si no está seguro de si su medicamento es uno de éstos.

Conozca los medicamentos que usa. Guarde una lista de ellos para mostrársela a su profesional del cuidado de la salud y a su farmacéutico cuando le den un medicamento nuevo.

**¿Cómo debería tomar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral?** Tome XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral exactamente como se lo indique su profesional del cuidado de la salud.

- Tome XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral 2 veces al día, con o sin comida.
- Tome XELJANZ XR 1 vez al día con o sin comida.
- Trague las tabletas de XELJANZ XR enteras e intactas. No las triture, parta ni mastique.
- Al tomar XELJANZ XR, puede ver algo en sus heces que parece una tableta. Esta es la cubierta vacía de la tableta una vez la medicina ha sido absorbida por el cuerpo.
- Si toma demasiado XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, llame a su profesional del cuidado de la salud o acuda de inmediato a la sala de emergencias más cercana.
- Para el tratamiento de artritis psoriásica, tome XELJANZ/XELJANZ XR en combinación con metotrexato, sulfasalazina o leflunomida según las instrucciones de su profesional de la salud.
- No debe tomar XELJANZ XR en sustitución de XELJANZ en Solución Oral.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral?

**XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral puede causar efectos secundarios graves, incluidos:**

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debe saber sobre XELJANZ/XELJANZ XR en Solución Oral?”
- **Infección por activación de la hepatitis B o C** en personas que tienen el virus en la sangre. Si porta el virus de la hepatitis B o C en la sangre (virus que afectan el hígado), este puede activarse mientras toma XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Su profesional del cuidado de la salud puede hacer los análisis de sangre antes de que comience el tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, y mientras tome XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Hable con su profesional del cuidado de la salud si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por hepatitis B o C:
  - se siente muy cansado
  - tiene poco o nada de apetito
  - movimientos intestinales de color rojizo o arcilla
  - escalofríos
  - dolores musculares
  - erupción cutánea
  - tiene la piel o los ojos amarillentos
  - vómitos
  - fiebre
  - molestias estomacales
  - orina oscura

Los efectos secundarios comunes de XELJANZ/XELJANZ XR en personas con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado común, sinusitis)
- dolor de cabeza
- diarrea
- congestión nasal, dolor de garganta y descarga nasal (nasofaringitis)
- presión arterial alta (hipertensión)

Los efectos secundarios comunes de XELJANZ/XELJANZ XR en personas con colitis ulcerosa incluyen:

- congestión nasal, dolor de garganta y descarga nasal (nasofaringitis)
- niveles de colesterol elevados
- dolor de cabeza
- infecciones del tracto respiratorio superior (resfriado común, sinusitis)
- niveles elevados de enzimas musculares
- erupción
- diarrea
- culebrilla (herpes zóster)

Los efectos secundarios comunes de XELJANZ/XELJANZ en Solución Oral en personas con artritis juvenil de curso poliarticular incluyen:

- infecciones del tracto respiratorio superior (resfriado común, sinusitis)
- congestión nasal, dolor de garganta y descarga nasal (nasofaringitis)
- dolor de cabeza
- fiebre
- náuseas
- vómitos

Hable con su profesional del cuidado de la salud si tiene efectos secundarios que le molestan o que no desaparecen.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Para más información, pregúntele a su profesional del cuidado de la salud o a su farmacéutico.

**Llame a su doctor(a) para consejos médicos sobre los efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la FDA, llamando al 1-800-FDA-1088. También puede reportar efectos secundarios a Pfizer, llamando al 1-800-438-1985.**

**¿Cómo debo guardar XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral?**

- Guarde XELJANZ/XELJANZ XR a una temperatura ambiente entre 68°F a 77°F (20°C a 25°C).
- Guarde XELJANZ en Solución Oral a temperatura ambiente entre 68°F a 77°F (20°C a 25°C) en el frasco y cartón original para protegerlo de la luz.
- Deshágase de modo seguro de XELJANZ en Solución Oral que haya caducado o que ya no sea necesario. Use XELJANZ en Solución Oral en el lapso de 60 días de abrir el frasco. Descarte la Solución Oral restante después de 60 días.

**Guarde XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral, y todos los medicamentos, fuera del alcance de los niños.**

**Información general sobre el uso seguro y eficaz de XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral.**

A veces se recetan medicamentos para fines que no son los mencionados en la Guía del Medicamento. No utilice XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral para una condición para la cual no haya sido recetado. No dé XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral a otras personas, incluso aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Esta Guía del Medicamento resume la información más importante sobre XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral. Si desea más información, hable con su profesional del cuidado de la salud. Puede pedirle a su farmacéutico o a su profesional del cuidado de la salud información sobre XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ en Solución Oral que está escrita para profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los ingredientes de XELJANZ 5 mg?**

**Ingrediente activo:** citrato de tofacitinib

**Ingredientes inactivos:** croscarmelosa sódica, HPMC 2910/6Cp Hipromelosa, monohidrato de lactosa, macrogol/PEG3350, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de titanio y triacetina.

**¿Cuáles son los ingredientes de XELJANZ 10 mg?**

**Ingrediente activo:** citrato de tofacitinib

**Ingredientes inactivos:** croscarmelosa sódica, FD y C Azul #1/ Laca de Aluminio Azul Brillante FCF, FD y C Azul #2/Laca de Aluminio Carmín Índigo, HPMC 2910/6Cp Hipromelosa, Monohidrato de lactosa, macrogol/PEG3350, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de titanio y triacetina.

**¿Cuáles son los ingredientes de XELJANZ XR 11 mg?**

**Ingrediente activo:** citrato de tofacitinib

**Ingredientes inactivos:** acetato de celulosa, copovidona, hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa, HPMC 2910/Hipromelosa, estearato de magnesio, óxido ferroso rojo, sorbitol, dióxido de titanio y triacetina. La tinta para la impresión contiene hidróxido de amonio, óxido férrico ferroso/óxido ferroso negro, glicol de propileno y goma laca.

**¿Cuáles son los ingredientes de XELJANZ XR 22 mg?**

**Ingrediente activo:** citrato de tofacitinib

**Ingredientes inactivos:** acetato de celulosa, copovidona, FD&C Azul #2 azul laca de aluminio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, HPMC 2910/hipromelosa, estearato de magnesio, óxido ferroso rojo, sorbitol, dióxido de titanio, triacetina y óxido ferroso amarillo. La tinta para la impresión contiene hidróxido de amonio, óxido férrico ferroso/óxido ferroso negro, glicol de propileno y goma laca.

**¿Cuáles son los ingredientes de XELJANZ en Solución Oral?**

**Ingrediente activo:** citrato de tofacitinib

**Ingredientes inactivos:** sabor a uva (natural), ácido clorhídrico, ácido láctico, agua purificada, benzoato de sodio, sucralosa y xilitol.



Distribuido por

**Pfizer Labs**

Una división de Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0535-13.0

## INSTRUCCIONES PARA EL USO

**XELJANZ® (ZEL' JANS')**

**(tofacitinib)**

**Solución Oral**

Lea las siguientes instrucciones para el uso antes de comenzar a tomar XELJANZ en Solución Oral y cada vez que repita su receta. Puede haber información nueva. Esta hoja no sustituye una conversación con su profesional de la salud respecto a su padecimiento o tratamiento.

### Información importante acerca de cómo medir XELJANZ en Solución Oral:

Siempre use la jeringuilla de dosificación oral que viene con XELJANZ en Solución Oral para medir y tomar la dosis recetada. Pídale a su profesional de la salud o farmacéutico que le enseñe cómo medir la dosis recetada si no está seguro de cómo hacerlo.

### ¿Cómo debo guardar XELJANZ?

- Guarde XELJANZ en Solución Oral a temperatura ambiente entre 68°F a 77°F (20°C a 25°C).
- Siempre guarde XELJANZ en Solución Oral en el frasco y cartón original para protegerlo de la luz

### Mantenga XELJANZ y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Use XELJANZ en Solución Oral en el lapso de 60 días de abrir el frasco. Deseche (descarte) el restante de XELJANZ en Solución Oral después de 60 días.

Para ayudar a recordar cuándo desechar su frasco de XELJANZ en Solución Oral, puede escribir la fecha del primer uso en el cartón y a continuación:

Fecha del primer uso \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

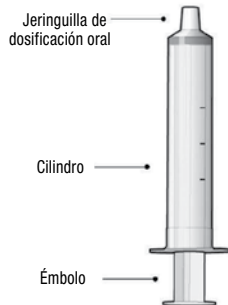
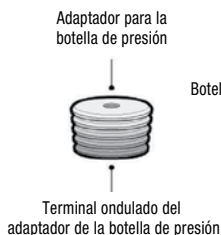
### Antes de cada uso:

Lávese las manos con agua y jabón y coloque los artículos del cartón en una superficie limpia y plana.

### Cada cartón de XELJANZ en Solución Oral contiene:

- 1 adaptador para la botella a presión
- 1 frasco de XELJANZ en Solución Oral
- 1 jeringuilla de dosificación oral

- 1 adaptador para la botella a presión
- 1 frasco de XELJANZ en Solución Oral
- 1 jeringuilla de dosificación oral



### Paso 1. Saque la botella del cartón



Abra el cartón y saque la botella de XELJANZ en Solución Oral.

### Paso 2. Abra la botella



Abra la botella empujando hacia abajo sobre la tapa a prueba de niños y girándola hacia la izquierda (en contra de las manecillas del reloj) como se muestra. Despegue el sello del tope de la botella (primera vez solamente).

### No deseche la tapa a prueba de niños.

**Nota:** No es necesario agitar la botella antes de usar.

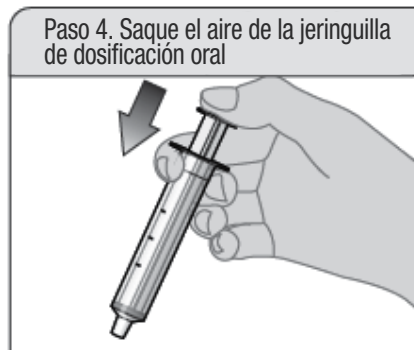
### Paso 3. Inserte el adaptador de la botella a presión (primera vez solamente)



Saque el adaptador de la botella a presión y la jeringuilla de dosificación oral de la envoltura plástica. Con la botella en una superficie plana, empuje el terminal ondulado del adaptador de la botella a presión hasta el final en el cuello de la botella con los dedos pulgares a la vez que aguanta la botella con firmeza.

**Nota: NO** saque el adaptador de la botella a presión de la botella después de insertarlo.

### Paso 4. Saque el aire de la jeringuilla de dosificación oral



Empuje el émbolo de la jeringuilla de dosificación oral hasta debajo de la punta del cilindro de la jeringuilla para sacar el exceso de aire.

### Paso 5. Inserte la jeringuilla de dosificación oral



Inserte la punta de la jeringuilla de dosificación oral en la botella derecha por la abertura del adaptador de la botella a presión hasta que se encontre firmemente en su lugar.

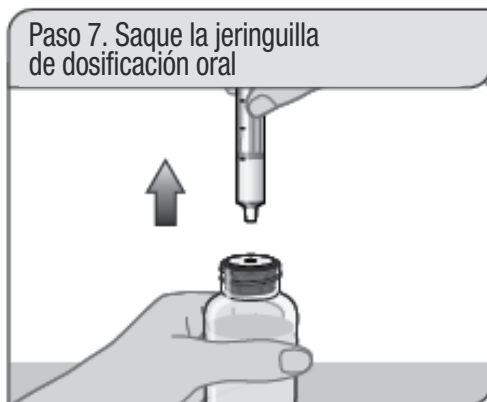
### Paso 6. Retire la dosis de la botella



Con la jeringuilla de dosificación oral en su lugar, viere la botella mirando hacia abajo. Hale el émbolo hasta que la parte de abajo del émbolo este a nivel con las marcas en la jeringuilla de dosificación oral indicando la dosis recetada de la Solución Oral.

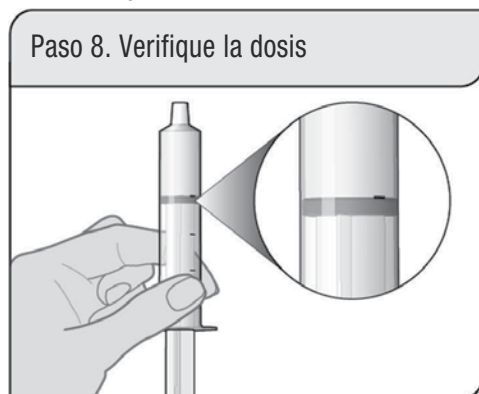
Si ve burbujas de aire en la jeringuilla de dosificación oral, empuje el émbolo hacia dentro completamente para que la Solución Oral fluya hacia dentro de la botella. Luego retire la dosis recetada de la Solución Oral.

### Paso 7. Saque la jeringuilla de dosificación oral



Gire la botella hacia arriba y coloque la botella en una superficie plana. Saque la jeringuilla de dosificación oral del adaptador de la botella a presión y de la botella halando hacia arriba del cilindro de la jeringuilla de dosificación oral.

### Paso 8. Verifique la dosis



Verifique que se extrajo la cantidad correcta hacia la jeringuilla de dosificación oral.

Si la dosis no es correcta, inserte la punta de la jeringuilla de dosificación oral con firmeza dentro del adaptador de la botella a presión. Empuje completamente dentro del émbolo para que la Solución Oral fluya hacia dentro de la botella. Repita el Paso 6 y el Paso 7.

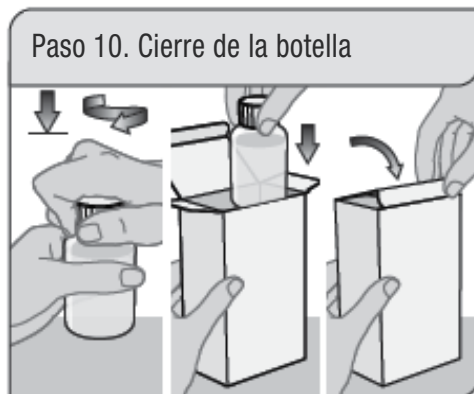
### Paso 9. Tomar la dosis de XELJANZ



Coloque la punta de la jeringuilla de dosificación oral dentro de la parte interior de la mejilla.

Lentamente, empuje el émbolo hasta el final y administre la medicina de la jeringuilla de dosificación oral. Asegúrese que tiene tiempo para tragarse la medicina.

### Paso 10. Cierre de la botella

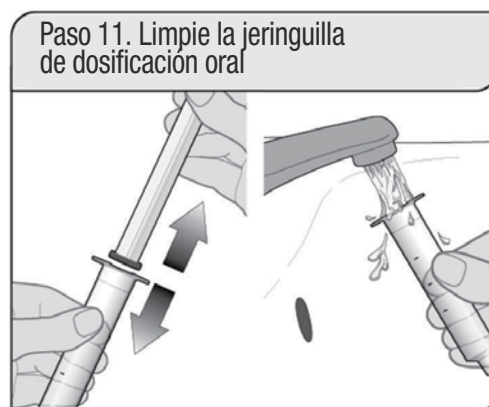


Cierre la botella bien girando la tapa a prueba de niños hacia la derecha (a favor de las manecillas del reloj), dejando el adaptador de la botella de presión en su lugar.

Vuelva a colocar la botella dentro del cartón.

Cierre el cartón para proteger XELJANZ en Solución Oral de la luz.

### Paso 11. Limpie la jeringuilla de dosificación oral



Hale el émbolo del cilindro separando el émbolo del cilindro.

Enjuague ambos con agua después de cada uso.

Permita secarse al aire. Cuando el cilindro y el émbolo estén secos, vuelva a unirlos insertando el émbolo dentro del cilindro.

Guarde la jeringuilla de dosificación oral con XELJANZ en Solución Oral.

**No deseche la jeringuilla de dosificación oral.**

 Distribuido por  
**Pfizer Labs**  
Una división de Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-1422-1.0

Las instrucciones para el uso han sido aprobadas por la Administración Federal de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.  
Aprobado: Septiembre 2020